

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP INDEKS BIA DAN
HANDGRIP PADA GERIATRI DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS



Ova Rachmawati

S961402006

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

2018

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP INDEKS BIA DAN
HANDGRIP PADA GERIATRI DENGAN DM TIPE 2**

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta

Surakarta, Mei 2018

Pembimbing I :

dr. Fatichati Budiningsih, Sp.PD-K.Ger, FINASIM

NIP. 19720215 201001 2 001

Pembimbing II :

dr. Supriyanto Kartodarsono, Sp.PD KEMD, FINASIM

NIP. 195501281981011011001

Pembimbing/Konsultan Statistik:

Drs. Sumardi, MM

NIP. 19629081987021004

Telah diuji dan diseminarkan pada hari
di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta,
penelitian Tugas Akhir yang berjudul

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP INDEKS BIA DAN
HANDGRIP PADA GERIATRI DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam

FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

dr. Wachid Putranto,Sp.PD-KGH.FINASIM

NIP. 19720226.200501.1.001

Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam

FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Prof. Dr. HM Bambang Purwanto,dr.SpPD-KGH,FINASIM

NIP. 196205221989011001

Telah diuji pada : Hari

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : dr. Agung Susanto, Sp. PD, FINASIM

Anggota :

1. dr. Fatichati Budiningsih, Sp.PD-K.Ger,FINASIM

2. dr. Supriyanto Kartodarsono, Sp. PD KEMD, FINASIM

3. drs. Sumardi, MM

MOTTO

But still, like dust, I'll rise.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan tesis yang berjudul: “Pengaruh Pemberian Vitamin D Terhadap Indeks BIA Dan *Handgrip* Pada Geriatri Dengan Diabetes Melitus Tipe 2” ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
3. dr. Endang Agustinar, M.Kes sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengijinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr., SpPD, KGH, FINASIM selaku Kepala

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi dan Pembimbing II yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

5. dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan, bimbingan dan koreksi penulis dalam melaksanakan penyusunan tesis, selama program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

6. dr. Fatichati Budiningsih, SpPD-KGer, FINASIM selaku Pembimbing I yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini.

7. dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD-KEMD, FINASIM, selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan tesis ini

8. dr. Agung Susanto, SpPD, FINASIM selaku Penguji, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan, bimbingan dan koreksi penulis dalam melaksanakan penyusunan tesis, selama program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

9. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.

10. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. HA Guntur Hermawan, dr., SpPD-KPTI FINASIM (alm), Prof.Dr. Zainal Arifin Adnan,dr., SpPD-KR,FINASIM, Prof.Dr. Djoko Hardiman, dr., SpPD-KEMD FINASIM(Alm), dr. Suradi Maryono, SpPD-KHOM FINASIM, dr. Sumarmi Soewoto SpPD-KGER FINASIM, dr. Tatar Sumandjar, SpPD-KPTI FINASIM, dr. Tantoro Harmono, SpPD- KGEH FINASIM(Alm), dr. Tri Yuli Pramana SpPD-KGEH FINASIM, dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD-KEMD FINASIM, dr. Supriyanto Muktiatmojo, SpPD FINASIM, dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI FINASIM, dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH FINASIM, dr. Arifin, SpPD-KIC FINASIM, dr. Fatichati Budiningsih, SpPD-KGer FINASIM, dr. Agung Susanto,SpPD FINASIM, dr. Arief Nurudin SpPD FINASIM, dr. Agus Joko S,SpPD, FINASIM, dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD FINASIM, dr.Sri Marwanta SpPD Mkes, dr.Aritantri D SpPD MSc, dr. Bayu Basuki Wijaya SpPD Mkes, dr.R. Satriyo SpPD Mkes, dr. Evi Nurhayatun SpPD Mkes, dr. Eva N SpPD Mkes, dr. Ratih Tri K SpPD, dr. Yudhi Hadjianto Sp.PD Mkes, dr. Agus Jati, Sp.PD, dr. Nurhasan Agung, SpPD Mkes, dr. Aryo Suseno, SpPD Mkes, dan dr. Ratih Arianita, SpPD Mkes, dr. Didik Prasetyo, Sp.PD Mkes, dan dr. Warigit Dri Atmoko, Sp.PD Mkes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.

10. Orangtuaku Tercinta Prof. Dr. Djoko Hardiman, dr, SpPD, KEMD, FINASIM (alm) dan Linda Djoko Hardiman, serta ketiga kakakku Dicky Arnendro Tamtomo S.H, Ryan Rachmanto, dr, Jodi Purnomo SE, MM yang telah memberikan kasih sayang dan semangat dengan sabar dan tulus

memberikan dorongan moril dan materiil dalam penyelesaian tesis ini dan proses menjalani program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam

11. Seluruh teman sejawat seperjuangan Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini dan selama menjalani pendidikan.
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini.

Surakarta, Mei 2018

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP INDEKS BIA DAN *HANDGRIP* PADA GERIATRI DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Ova Rachmawati

Telah dibuktikan adanya pengaruh pemberian vitamin D pada geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang dilihat dari adanya perubahan indeks BIA dan handgrip setelah pemberian vitamin D.

Penelitian ini menggunakan metode *simple random sampling*, 30 pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang rutin kontrol di poliklinik Geriatri terbagi 2 kelompok yaitu kelompok pertama diukur indeks BIA dan *handgrip* kemudian diberikan vitamin D 1200 IU/ hari selama 30 hari, setelah 30 hari diukur indeks BIA dan *handgrip*. Kelompok kedua diukur indeks BIA dan *handgrip* tanpa pemberian vitamin D hanya terapi DM rutin per bulan, setelah 30 hari diukur indeks BIA dan *handgrip*. Kemudian indeks BIA dan *handgrip* kedua grup dibandingkan. Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2. Data disajikan dengan menggunakan SPSS 22 for windows. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil pengujian beda 2 mean kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi vitamin D dan kelompok kontrol yang menerima pemberian plasebo untuk variabel Indeks BIA dan Handgrip pada kondisi sesudah

pemberian suplementasi Vitamin D menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$). Pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2 sebelum pemberian vitamin D $5,34 \pm 0,28$ dan setelah pemberian vitamin D didapatkan $5,65 \pm 0,30$ ($p = 0,001$) sedangkan pada *handgrip* $16,20 \pm 5,00$ dan setelah pemberian vitamin D diperoleh $17,67 \pm 4,39$ ($p = 0,001$). Hal ini membuktikan adanya pengaruh pemberian vitamin D pada indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2.

Kata Kunci : Geriatri, Indeks BIA, Handgrip, DM Tipe 2, Vitamin D

SUMMARY

THE EFFECT OF VITAMIN D ON BIA INDEX AND HANDGRIP IN GERIATRIC WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Ova Rachmawati

It has been shown that the effect of vitamin D in geriatric with Type 2 Diabetes Mellitus seen from the change of BIA index and handgrip after vitamin D.

This study used simple random sampling method, 30 patients with type 2 diabetes mellitus were routinely controlled in Geriatric polyclinic divided into 2 groups ie first group measured BIA index and handgrip then given vitamin D 1200 IU / day for 30 days, after 30 days measured BIA index and handgrip. The second group was measured BIA index and handgrip without vitamin D administration only routine DM therapy per month, after 30 days measured BIA index and handgrip. Then the BIA index and the second group handgrip are compared. This study was conducted to determine the effect of vitamin D on BIA index and handgrip in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus. Data were presented using SPSS 22 for windows. The p value <0.05 was considered statistically significant.

Different test results of 2 mean treatment groups receiving vitamin D supplementation and control group receiving placebo for variables BIA Index and Handgrip on condition after supplementation of Vitamin D showed significant test

results at 5% significance level ($p < 0.05$). In geriatric patients with Type 2 DM before vitamin D supplementation was 5.34 ± 0.28 and after vitamin D was obtained 5.65 ± 0.30 ($p = 0.001$) while on handgrip 16.20 ± 5.00 and after vitamin administration D obtained 17.67 ± 4.39 ($p = 0.001$). This proves the effect of vitamin D on the BIA index and handgrip in geriatric patients with Type 2 DM.

Keywords: Geriatrics, BIA, Handgrip, DM Type 2, Vitamin D

Ova rachmawati. S961402006. Pengaruh Pemberian Vitamin D Terhadap Indeks BIA dan *Handgrip* pada Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2 TESIS. Pembimbing I: dr. dr. Fatichati Budiningsih, SpPD, Kger, FINASIM. Pembimbing II: dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD, KEMD, FINASIM. Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Latar Belakang

Pengaruh vitamin D pada sensitivitas dan sekresi insulin telah menimbulkan hipotesis mengenai peranan vitamin D pada terapi DM tipe 2, namun masih diperlukan penelitian jangka panjang yang lain. Penurunan kecepatan sintesis protein otot dan/atau peningkatan pemecahan protein otot yang tidak proporsional yang dapat diketahui dengan menggunakan indeks BIA dan *handgrip*. Pemberian suplementasi vitamin D pada geriatri menunjukkan perbaikan fungsi otot, mengurangi risiko jatuh dan memberikan dampak positif yaitu meningkatkan kualitas hidup dari pasien geriatri.

Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh suplementasi vitamin D terhadap indeks BIA dan tes *handgrip* pada pasien Diabetes Melitus tipe 2

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *simple random sampling* sebanyak 30 orang pasien geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang dibagi menjadi

2 kelompok yaitu kelompok uji dan kelompok kontrol masing-masing n=15 orang yang rutin kontrol di poli geriatri RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang diberikan vitamin D selama 1 bulan, sebelum dan sesudah pemberian vitamin D, subyek akan menjalani pemeriksaan massa otot dengan menggunakan BIA dan *handgrip*.

Hasil Penelitian

Pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2 sebelum pemberian vitamin D pada indeks BIA diperoleh $5,34 \pm 0,28$ dan setelah pemberian vitamin D didapatkan $5,65 \pm 0,30$ ($p=0,001$) sedangkan pada *handgrip* $16,20 \pm 5,00$ dan setelah pemberian vitamin D diperoleh $17,67 \pm 4,39$ ($p=0,001$). Hal ini menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$) dan hal ini membuktikan adanya pengaruh pemberian vitamin D pada indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2.

Kesimpulan

Adanya pengaruh pemberian vitamin D pada indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2.

Kata Kunci : Geriatri, Indeks BIA, Handgrip, DM Tipe 2, Vitamin D

Ova Rachmawati. S961402006. the Effect of vitamin D on BIA index and Handgrip in Geriatric with Diabetes Mellitus type 2. THESIS. Supervisor I: dr. dr. Fatichati Budiningsih, SpPD, Kger, FINASIM. Supervisor II: dr. Supriyanto Kartodarsono, Sp.PD- KEMD, FINASIM. Specialist Education Program I. Internal Medicine. Sebelas Maret University Surakarta.

ABSTRACT

Background

The effect of vitamin D on sensitivity and insulin secretion has led to hypotheses about the role of vitamin D in the treatment of type 2 diabetes, but another long-term study is still needed. Decreased speed of muscle protein synthesis and / or increased disproportionate muscle protein breakdown that can be determined by using BIA index and handgrip. Provision of vitamin D supplementation in geriatrics showed improved muscle function, reduced the risk of falls and gave a positive impact of improving the quality of life of geriatric patients.

Research Purpose

This study aims to examine the effect of vitamin D supplementation on BIA index and handgrip test in Diabetes Mellitus type 2 patient.

Research Methode

This research uses simple random sampling method as many as 30 geriatric patients with Diabetes Mellitus Type 2 which is divided into 2 groups namely test

group and control group respectively n = 15 people who routinely control in geriatric geriatric RSUD Dr. Moewardi Surakarta given vitamin D for 1 month, before and after vitamin D, subjects will undergo muscle mass examination by using BIA and handgrip

Research Result

In geriatric patients with Type 2 DM before vitamin D in the BIA index was 5.34 ± 0.28 and after vitamin D was obtained 5.65 ± 0.30 ($p = 0.001$) while in handgrip 16.20 ± 5.0 and after vitamin D administration was obtained 17.67 ± 4.39 ($p = 0.001$). This shows significant test results at a significance level of 5 percent ($p < 0.05$) and this proves the effect of vitamin D on the BIA index and handgrip in geriatric patients with Type 2 DM.

Conclusion

The effect of vitamin D on BIA index and handgrip on geriatric patients with Type 2 DM

Keywords: Geriatrics, BIA, Handgrip, DM Type 2, Vitamin D

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1.Tujuan umum.....	3
1.3.2.Tujuan khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1.Manfaat teoritis.....	4
1.4.2.Manfaat terapan	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Geriatri	5
2.2. DM Tipe 2 pada Usia Lanjut.....	8
2.3. Penurunan Massa Otot	18
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN...	
3.1. Kerangka Konseptual.....	42
3.2. Hipotesis Penelitian.....	44
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	
4.1.Jenis Penelitian.....	45
4.2. Tempat penelitian.....	45
4.3. Populasi Sampel	45
4.4. Besar Sampel.....	45

4.5. Identifikasi Variabel.....	47
1. Variabel tergantung	47
2. Variabel bebas	48
4.6. Definisi Operasional	48
4.7 Waktu	48
4.8. Cara kerja	49
4.9. Analisis statistik	52
4.10. Alur Penelitian	53
4.11 Etik Penelitian.....	53
BAB 5. HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakter Objek Penelitian.....	54
5.2 Pengujian Variabel Utama.....	62
BAB 6. PEMBAHASAN	
6.1 Pendekatan Prinsip Ontologi.....	72
6.2 Pendekatan Prinsip Epistemologi.....	76
6.3 Pendekatan Prinsip Aksiologi.....	77
6.4 Nilai Kebaharuan Penelitian.....	77
6.5 Keterbatasan Penelitian.....	78
BAB 7. PENUTUP	
7.1 Kesimpulan.....	79
7.2 Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

2.1 Faktor yang berkontribusi.....	10
2.2 Jalur kerusakan akibat hiperglikemia.....	12
2.3 Patogenesis Komplikasi DM pada vaskuler.....	13
2.4 Ilustrasi Skematik ATP.....	15
2.5 Gambar skematik hiperglikemia.....	17
2.6 Kondisi yang berpotensi sarkopenia.....	19
2.7 Metabolisme dan Aksi Vitamin D.....	34
2.8 Faktor yang mempengaruhi kadar Vitamin D.....	35
2.9 Mekanisme aksi agen nutrisi pada otot.....	40
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian.....	42
4.1 Jadwal Penelitian.....	48
4.2 Alur Penelitian.....	53
5.1 Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip.....	69

DAFTAR TABEL

2.1 Kebutuhan Vitamin D.....	36
4.1 Definisi Operasional Variabel.....	48
5.1 Perbandingan Perlakuan dan Kontrol.....	59
5.2 Homogenitas Variabel Karakteristik Demografi dan Klinis.....	61
5.3 Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip pre Vitamin D.....	64
5.4 Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip post Vitamin D.....	65
5.5 Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip klmpk kontrol.....	67
5.6 Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip klmpk perlakuan.....	68
5.7 Perbandingan Delta BIA dan Handgrip.....	71

DAFTAR SINGKATAN

APR	: Acute Phase Respon
AR	: Aldosa Reductase
ADA	: Amercan Diabetes Association
ADP-Ribose	: Adenosine Diphosphate
AGEP	: <i>Advanced Glycosylation End Product</i>
Apo A-1	: Apolipoprotein A-1
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
APC	: Antigen Presenting Cell
ATP	: <i>Adenosin Triposphate</i>
AT-III	: Antithrombin-III
CSF	: Colony Stimulating Factor
DAG	: Diacylglycerol
DAMP	: Damage Associated Molecular Pattern
DM	: Diabetes Mellitus
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extra Cellulare Matrix</i>
ELFA	: <i>Enzyme Linked Fluorecence Assay</i>
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ERDF	: Endothelium Dependent Relaxation Factor
FADH ₂	: Flavine adenine dinucleotide
FFA	: Free Fatty Acid
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GAPDH	: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GCS	: <i>Glutamylcysteine synthetas</i>
GGE	: Gradien Gel Electrophoresis
GLUT-1	: Glucosa Transporter-1
GLUT-4	: Glucosa Transporter-4
GSH	: Glutathione S-Transferase
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-CoA	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A

Hs-CRP	: <i>High sensitivity-C- Reactive Protein</i>
ICAM - 1	: <i>Inter Cellulare Adhession Molecule-1</i>
IFN – γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL - 1 β	: Interleukin- 1 β
IL – 6	: Interleukin-6
IL – 8	: Interleukin – 8
IL-12	: Interleukin-12
IMA	: Infark Miokard Akut
kDA	: Kilo Dalton
LDL-MSR	: Low Density Lipoprotein- Macrophage Scavenger Reseptor
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCP - 1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MCSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
MDA	: Malonate Dialdehyda
MHCII: MajorHistocompatibilityComplexII	
MMP	: Matrix Metalloproteinase
NA	; Nicotinic Acid
NQMI	: Non Q wave Myocardial Infarction
NADH	: Reduced Nicotinmide adenine dinucleotide
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAS	: N-asetil sistein
NF $\kappa\beta$: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NO	: <i>Nitrite Oxyde</i>
<i>Ox-LDL</i>	: <i>Oxidized Low Density Lipoproteins</i>
PARP	: Poly ADP-Ribose Polymerase
PAI-1	: Plasminogen ActivatorInhibitor – 1
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
PI-3K	: PhosphatidilInositol-3Kinase
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKC	: Protein KinaseC

PKC- β	: Protein KinaseC type β
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acid
P450	: Protein 450
<i>RAGE</i>	: <i>Reseptor Advanced Glycosylation End Products</i>
RCT	: <i>Randomized Contro lTrial</i>
ROS	: <i>Reactive Oksigen Species</i>
rpm	: rotasi per-menit
RT-PCR	:Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SOR	: Senyawa Oksigen Reaktif
SMC	: Smooth Muscle Cell
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
TCA cycle	: Tricarboxylic acid cycle
TF	: Tissue Factor
TGF- β 1	: Transforming Growth Factor Beta 1
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor – Alpha</i>
t-PA	: Tissue Plasminogen Activator
TXA	: Thromboxane
VCAM -1	: <i>Vasculare Inter Cellulare Adhession Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothel Growth Factor</i>
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
vWF	: Von Willebrand's Factor
WHO	: World Health Association

BAB 1

LATAR BELAKANG

1.1. Latar Belakang

Prevalensi usia lanjut lebih dari 60 tahun meningkat lebih cepat dibandingkan populasi kelompok umur lainnya karena peningkatan angka harapan hidup dan penurunan angka kelahiran. Data demografi dunia menunjukkan peningkatan populasi usia lanjut 60 tahun atau lebih meningkat tiga kali lipat dalam waktu 50 tahun; dari 600 juta pada tahun 2000 menjadi lebih dari 2 miliar pada tahun 2050. Hal itu menyebabkan populasi geriatri lebih atau sama dengan 80 tahun meningkat terutama di negara maju. Jumlah penduduk geriatri di Indonesia mencapai peringkat lima besar terbanyak di dunia, yakni 18,1 juta pada tahun 2010 dan akan meningkat dua kali lipat menjadi 36 juta pada tahun 2025. Angka harapan hidup penduduk Indonesia mencapai 67,8 tahun pada tahun 2000-2005 dan menjadi 73,6 tahun pada tahun 2020-2025. Proporsi geriatri meningkat 6% pada tahun 1950-1990 dan menjadi 8% saat ini. Proporsi tersebut diperkirakan naik menjadi 13% pada tahun 2025 dan menjadi 25% pada tahun 2050. Pada tahun 2050 seperempat penduduk Indonesia merupakan penduduk geriatri, dibandingkan seperduabelas penduduk Indonesia saat ini (Abikusno N 2011).

Beberapa data epidemiologi menunjukkan prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 pada populasi usia >65 tahun adalah 10-20%. Menurut data *WHO Global InfoBase Online*, di Indonesia tampaknya 27,9% pasien DM sesuai dengan

kelompok usia ≥ 56 tahun (WHO 2007). Pada usia lanjut, patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 didominasi dengan adanya defek sekresi insulin dari pada adanya suatu resistensi insulin (Ortlepp *et al.* 2003; Chau & Edelman 2001; Halter 2003; Meneilly 2005). Kondisi adanya suatu defisiensi vitamin D sering mempengaruhi mekanisme ini misalnya resistensi insulin dan defek sekresi insulin pada sel beta pankreas walaupun mekanisme selanjutnya hal ini seringkali muncul (Norman 1998; Kadowaki & Norman 1994). Fakta mengenai pengaruh vitamin D pada sensitivitas dan sekresi insulin telah menimbulkan hipotesis mengenai peranan vitamin D pada terapi DM tipe 2, namun masih diperlukan penelitian jangka panjang yang lain (Chiu, Chu & Go 2004; Gedik & Akalin 1986; Baynes *et al.* 1997; Boucher *et al.* 1995; Borissova *et al.* 2003; Nyomba *et al.* 1996; Pittas *et al.* 2006; Scragg & Sowers 2004; Scrag *et al.* 1995; Inzucchi *et al.* 1998; Isaia, Giorgino & Adani 2001).

Sarkopenia merupakan fenomena kompleks dengan etiologi multifaktorial. Proses terjadinya sarkopenia melibatkan interaksi sistem saraf tepi dan sentral, hormonal, status nutrisi, imunologis, dan aktifitas fisik yang kurang. Pada tingkat molekular, sarkopenia disebabkan penurunan kecepatan sintesis protein otot dan/atau peningkatan pemecahan protein otot yang tidak proporsional (Narici & Mafulli 2010). Pemberian suplementasi vitamin D pada geriatri menunjukkan perbaikan fungsi otot, mengurangi risiko jatuh dan memberikan dampak positif pada komposisi dan morfologi serat (Bischoff *et al.* 2003; Pfeifer *et al.* 2009; Sato *et al.* 2005; Yamada *et al.* 2012).

Namun pada penelitian terdahulu menggunakan subjek geriatri dengan pengukuran hubungan antara vitamin D dan Diabetes Melitus tipe 2 sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian pengaruh suplementasi vitamin D pada pasien Diabetes Melitus tipe 2.

1.2. RUMUSAN MASALAH

- 1.2.1. Apakah ada perbedaan indeks BIA pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang diberi suplementasi vitamin D dibandingkan yang tidak diberi suplementasi.
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan *handgrip* pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang diberi suplementasi vitamin D dibandingkan yang tidak diberi suplementasi.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum:

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh suplementasi vitamin D terhadap indeks BIA dan tes *handgrip* pada pasien Diabetes Melitus tipe 2.

1.3.2. Tujuan khusus:

- a) Menganalisa perbedaan indeks BIA pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang diberi suplementasi vitamin D dibandingkan yang tidak diberi suplementasi.

- b) Menganalisa perbedaan tes *handgrip* pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang diberi suplementasi vitamin D dibandingkan yang tidak diberi suplementasi

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a) Memberikan bukti ilmiah mengenai hubungan antara kadar vitamin D dengan indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 .
- b) Sebagai bahan informasi untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai vitamin D pada geriatri.

1.4.2. Manfaat Praktis

Kadar vitamin D pada serum bisa digunakan sebagai terapi suplementasi pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus tipe 2 serta penelitian di masa yang akan datang mengenai terapi pada subjek tersebut.

BAB 2

LANDASAN TEORI

2.1. Geriatri

2.1.1. Definisi

Menurut World Health Organisation (WHO), lansia adalah seseorang yang telah memasuki usia 60 tahun keatas. Lansia merupakan kelompok umur pada manusia yang telah memasuki tahapan akhir dari fase kehidupannya. Kelompok yang dikategorikan lansia ini akan terjadi suatu proses yang disebut Aging Process atau proses penuaan.

2.1.2. Proses Menua

Menua atau *aging* adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti diri dan mempertahankan struktur dan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap jejas (termasuk infeksi) dan memperbaiki kerusakan yang diderita (Dharmojo2006).

Aging merupakan proses alamiah yang terjadi terus menerus dan dimulai sejak manusia dilahirkan. Terdapat banyak definisi proses menua, namun teori yang paling banyak dianut saat ini adalah teori radikal bebas dan teori telomer. Teori radikal bebas menyatakan proses menua terjadi akibat akumulasi radikal bebas yang merusak DNA, protein, lipid, glikasi non-enzimatik, dan turn over protein. Kerusakan di tingkat selular akhirnya menurunkan fungsi jaringan dan organ(Chodzko *et al.* 2009).

Teori telomer menyatakan hilangnya telomer secara progresif menyebabkan proses menua. Telomer merupakan sekuens DNA yang terletak di ujung kromosom yang berfungsi mencegah pemendekan kromosom selama replikasi DNA. Telomer akan memendek setiap kali sel membelah. Bila telomer terlalu pendek maka sel berhenti membelah dan menyebabkan *replicative senescence* (Warner *et al.* 2010). Masalah umum pada proses menua adalah penurunan fungsi fisiologis dan kognitif yang bersifat progresif serta peningkatan kerentanan usia lanjut pada kondisi sakit. Laju dan dampak proses menua berbeda pada setiap individu karena dipengaruhi faktor genetik serta lingkungan (Chodzko *et al.* 2009; Warner *et al.* 2010). Proses menua mengakibatkan penurunan fungsi sistem organ seperti sistem sensorik, saraf pusat, pencernaan, kardiovaskular, dan sistem respirasi. Selain itu terjadi pula perubahan komposisi tubuh, yaitu penurunan massa otot, peningkatan massa dan sentralisasi lemak, serta peningkatan lemak intramuskular. Individu yang menunjukkan karakteristik menua dikatakan mengalami *usual aging*, sedangkan individu yang tidak atau memiliki sedikit karakteristik menua disebut *successful aging* (Warner *et al.*, 2010).

Produk hasil metabolisme oksidatif yang sangat reaktif (radikal bebas) dapat bereaksi dengan berbagai komponen penting selular termasuk protein, DNA, lipid dan menjadi molekul-molekul yang tidak berfungsi namun bertahan lama dan mengganggu sel lainnya. Proses menua terjadi karena adanya kerusakan sel karena radikal bebas merusak sel lainnya (Setiati 2006).

2.1.3. Fisiologi proses menua

Secara umum dapat dikatakan pada proses menua terdapat kecenderungan terjadi penurunan kapasitas fungsional baik pada tingkat seluler maupun tingkat organ. Akibat penurunan kapasitas tersebut, orang yang lanjut usia tidak dapat merespon terhadap berbagai rangsangan, internal maupun eksternal, selektif yang dapat dilakukan oleh orang yang lebih muda. Hal tersebut disampaikan oleh Walker Cannon pada tahun 1940 tentang masalah hemostenosis. Dalam konsep ini dinyatakan bahwa hemostenosis merupakan karakteristik pada penuaan. Hemostenosis adalah fisiologi penuaan yang berupa keadaan pengurangan cadangan homeostasis yang terjadi seiring dengan peningkatan usia pada setiap sistem organ. Menurunnya kapasitas berespon terhadap lingkungan internal cenderung membuat orang usia lanjut sulit menjaga kestabilan status fisik dan kimiawi atau memelihara homeostasis tubuh (Setiati 2006).

Seiring dengan bertambahnya usia jumlah cadangan untuk menghadapi perubahan akan berkurang. Setiap perubahan terhadap homeostasis merupakan pergerakan menjauhi keadaan dasar (*baseline*) dan semakin besar perubahan yang terjadi maka akan semakin besar cadangan fisiologi yang diperlukan untuk kembali pada homeostasis. Disisi lain dengan berkurangnya cadangan fisiologis, maka seseorang usia lanjut akan mencapai suatu keadaan (yang disebut *precipice*) yang dapat berupa keadaan sakit ataupun kematian.

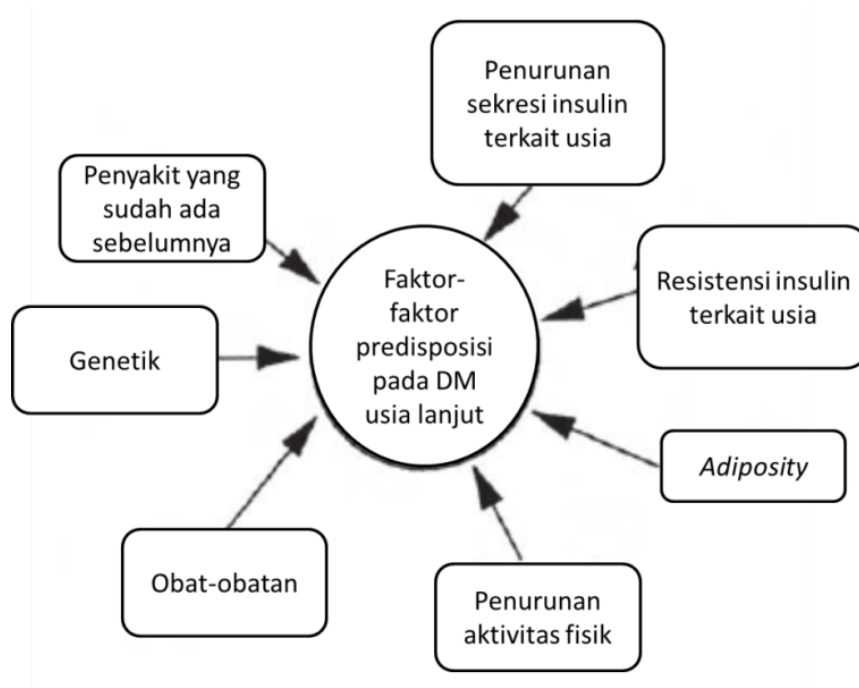
Perubahan yang berjalan semakin lanjut dan semakin progresif akan menimbulkan gangguan (*impairment*), kemudian menjadi

ketidakmampuan (*disability*) yang berlanjut menjadi disfungsi dan akhirnya timbul rintangan (*handicap*), proses itu akan mengarah pada penyakit (*disease*) (Sumarni & Guntur2008).

2.2. Diabetes Melitust Tipe 2 Pada Usia Lanjut

Proses menua normal dicirikan dengan sejumlah perubahan progresif pada metabolisme karbohidrat yang menjelaskan meningkatnya insiden diabetes seiring dengan bertambahnya usia pada pasien dengan kerentanan gen tertentu. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa lepasnya insulin karena diinduksi glukosa adalah hal yang normal pada pasien usia lanjut, namun kemudian penelitian terkini menunjukkan bahwa adanya perubahan pada pelepasan insulin, khususnya dalam merespon glukosa oral (Iozzo, Beck-Nielsen & Laakso 1999; Muller, Elahi & Tobin 1996). Sekresi insulin yang abnormal mungkin terkait dengan hal tersebut sebagai bagian dari perubahan respon terhadap hormon inkretin sehubungan dengan usia (Meneilly, Ryan & Minaker 1998). Sebagaimana kebanyakan hormon lainnya, insulin disekresi secara pulsatil. Perubahan akibat proses menua juga dicirikan dengan adanya perubahan pelepasan insulin secara pulsatil yang akan berkontribusi terhadap perubahan yang terkait dengan usia yaitu perubahan metabolisme glukosa (Meneilly, Veldhuis & Elahi 2005). Perubahan yang paling penting dalam metabolisme akibat proses menua adalah resistansi terhadap *insulin-mediated glucose disposal*, meskipun masih diperdebatkan apakah hal ini disebabkan karena proses menua atau karena gaya hidup (Muller, Elahi & Tobin 1996).

Meskipun ada kaitan yang sangat kuat antara predisposisi genetik terhadap diabetes pada usia lanjut, sejumlah faktor gaya hidup berkontribusi terhadap peningkatan risiko DM pada usia lanjut. Prevalensi diabetes lebih tinggi pada pasien yang mempunyai diet karbohidrat simpel dan lemak jenuh serta rendah karbohidrat kompleks (Meneilly & Tessier 2001; Feskens, Virtanen & Rasanen 1995). Diperkirakan bahwa defisiensi vitamin, mineral dan zat sekelumit (*trace elements*) berkontribusi terhadap progresivitas diabetes pada pasien usia lanjut (Meneilly & Tessier 2001; Mayer, Kushi & Jacobs 2000). Pasien usia lanjut dengan diabetes memproduksi radikal bebas yang lebih banyak dan terapi dengan vitamin C dan E meningkatkan aksi insulin pada pasien usia lanjut dengan diabetes dan resistensi insulin. Metabolisme glukosa meningkat pada pasien yang diberikan magnesium dan zinc. Meningkatnya diet besi berhubungan dengan meningkatnya risiko diabetes sesuai dengan bertambahnya usia (Song, Manson & Buring 2004; Lee, Folsom & Jacobs 2004). Faktor-faktor predisposisi DM pada usia lanjut diilustrasikan pada gambar 2.1. di bawah ini:



Gambar 2.1. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 pada usia lanjut

2.2.1. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2017, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Perkeni 2014). Sedangkan menurut WHO 1980, DM merupakan suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Perkeni 2014).

2.2.2. Prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2

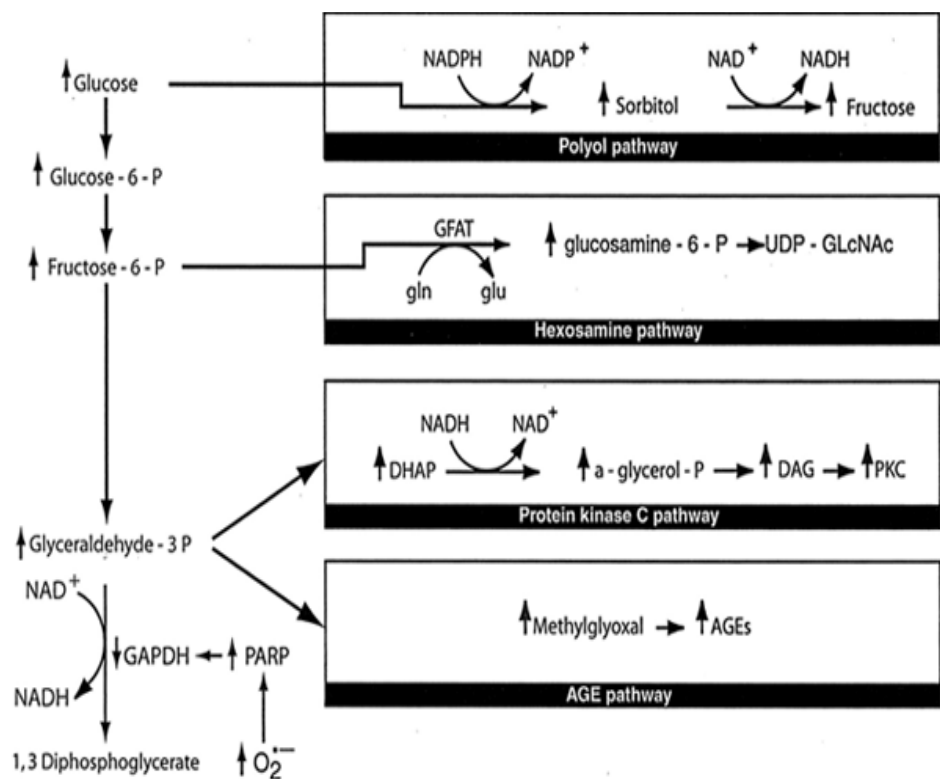
Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di dunia. WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penderita DM dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (Perkeni 2014).

Data Badan Pusat Statistik Indonesia diperkirakan pada tahun 2030 akan ada 194 juta penduduk yang berusia di atas 20 tahun dan diperkirakan terdapat 12 juta penyandang diabetes daerah urban dan 8,1 juta daerah rural (Perkeni 2014). Peningkatan prevalensi DM tipe 2 memberikan risiko komplikasi lebih awal. Faktor yang berperan terhadap peningkatan kejadian DM tipe 2 meliputi perbedaan etnik, kurangnya aktifitas fisik, penambahan usia, obesitas dan riwayat keluarga (Hardy & Bell 2004).

2.2.3. DM tipe 2 dan Aterosklerosis

Hiperglikemia dapat mengganggu sistem transportasi glukosa, baik di dalam maupun diluar sel. Hiperglikemia kronik pada pasien dengan DM tipe 2 akan mengakibatkan peningkatan stres oksidatif melalui 4 mekanisme yaitu : meningkatnya *polyol pathway*

flux, pembentukan AGEs, peningkatan aktivasi PKC, *hexosamine pathway flux* dan aldose reduktase (Brownlee2005; Newsholme *et al.*2007). Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan antara ROS (oksidan) dengan *scavenger system* (antioksidan) dan berlanjut dengan terpicunya empat mekanisme komplikasi DM seperti pada gambar 5 (Van-den Oeven *et al.*2010).

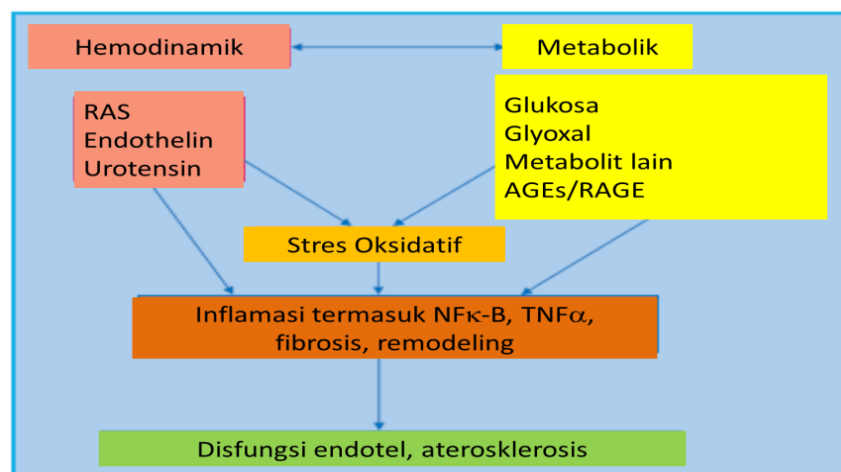


Gambar 2.2. Jalur utama kerusakan akibat hiperglikemia

Peningkatan kadar glukosa dalam darah akan mengakibatkan peningkatan superoksida melalui 4 jalur yaitu polyol, AGEs, PKC dan hexosamin
Dikutip dari : Brownlee2005

Sejumlah faktor hemodinamik dan metabolik bertanggungjawab terhadap terjadinya perkembangan dan progresi penyakit makrovaskuler pada DM (lihat gambar 2.3.) (Calcutt *et al.* 2009). Faktor hemodinamik yang terlibat adalah kaskade hormonal

renin angiotensin system (RAS) yang telah menunjukkan peran yang vital pada patofisiologi hubungan DM dengan aterosklerosis. Vasoaktif pada sistem hormonal seperti endothelin (ET) (Barton *et al.* 1998) dan sistem urotensin (Bausette *et al.* 2004; Hassan *et al.* 2005)) juga telah diteliti. Perkembangan terbaru adalah peranan faktor-faktor baru seperti *tumor necrosis factor* (TNF) yang berhubungan dengan *apoptosis inducing ligand* (TRAIL) (Secchiero *et al.* 2004) serta terlibatnya sistem komplemen (Østergaard 2005).



Gambar 2.3. Hemodinamik dan mediator metabolik berkontribusi terhadap patogenesis komplikasi DM pada vaskuler.

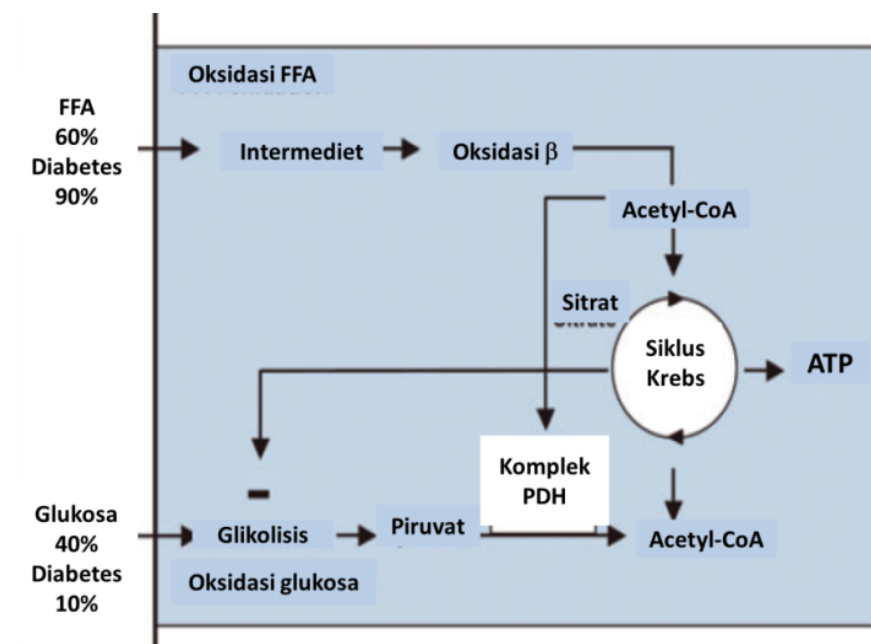
Faktor hemodinamik termasuk *renin angiotensin system* (RAS), dan faktor-faktor vasoaktif lain. Faktor metabolik termasuk glukosa dan metabolit glukosa seperti pembentukan formasi *advanced glycation end - products* (AGEs). Kedua jalur ini akan berinteraksi dengan faktor lain dan akan menimbulkan stres oksidatif serta inflamasi yang mengakibatkan disfungsi endotel dan aterosklerosis. NF κ B, *nuclear transcription factor κ B*; TNF - α , *tumor necrosis factor α* .

Dikutip dari :Candido, R., Cooper, M.E., Jandeleit-Dahm, K.A.M. 2010. The Pathogenesis of Macrovascular Complications Including Atherosclerosis in Diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. Textbook of Diabetes, 4 th ed. Oxford: Wiley-Blackwell.Pp.637-649

Aterosklerosis diawali dengan adhesi monosit pada dinding vaskuler, khususnya pada sel-sel endotel, yang diikuti dengan pindahnya monosit ke dalam subendothelial (Libby 2001). Diferensiasi monosit menjadi makrofag melalui *uptake* lipid akan bertransformasi menjadi sel busa (*foam cells*) dan terakumulasi dalam dinding vaskuler. Hasil awal proses aterosklerosis adalah pembentukan lesi *fatty streak* yang seiring dengan waktu akan berkembang menjadi lesi dengan ciri terdapat infiltrasi dalam *vascular smooth muscle cells* (VSMC), pembentukan inti nekrotik dan akumulasi lipid yang berlanjut. Pada manusia, lesi ini tidak stabil dan dapat terjadi ruptur plak termasuk terjadi perdarahan dalam plak seiring dengan peningkatan *thrombogenicity* (Candido, Cooper & Jandeleit-Dahm 2010).

Glukosa dan asam lemak bebas (*free fatty acids*=FFA) merupakan substrat energi yang akan berpenetrasi ke dalam sel-sel miokardial sesuai dengan gradien konsentrasinya seperti yang diilustrikan pada gambar 2.4. Pemecahan glukosa dimulai dengan glikolisis nonoksidatif yang akan membentuk *nicotinamide adenine dinucleotide* H⁺ (NADH) dan piruvat dan bertransformasi menjadi *diacylglycerol* (DAG) yang masuk ke dalam jalur *protein kinase C* (PKC) sebagai cara untuk masuk ke dalam mitokondria. Oksidasi dalam siklus *Kreb's tricarboxylic acid* akan memproduksi energi yang kaya fosfat dalam bentuk *adenosine tri phosphate* (ATP). FFA akan mengalami oksidasi beta di dalam mitokondria begitu

masuk ke dalam siklus Krebs untuk memproduksi ATP (Secchiero *et al.*2004). Hiperglikemia akan menginduksi kerusakan sel melalui beberapa proses termasuk aktivasi PKC, peningkatan *hexosamine pathway flux* dan pembentukan *advanced glycation end-products* melalui *nonenzymatic protein glycation*. Selama terjadi periodehiperglikemia intraseluler, glukosa yang berlebihan akan mengakibatkan penyusunan ulang enzim-enzim yang turut mengatur proses tersebut dan menginisiasi terakumulasi DAG pada sitoplasma serta aktivasi PKC (Libby 2001; Candido, Cooper & Jandeleit-Dahm 2010; Brownlee *et al.*2001, 2011; Stanley, Lopaschuk & McCormack 1997).



Gambar 2.4. Ilustrasi skematik produksi energi kaya fosfat (ATP) dalam sel miokard.

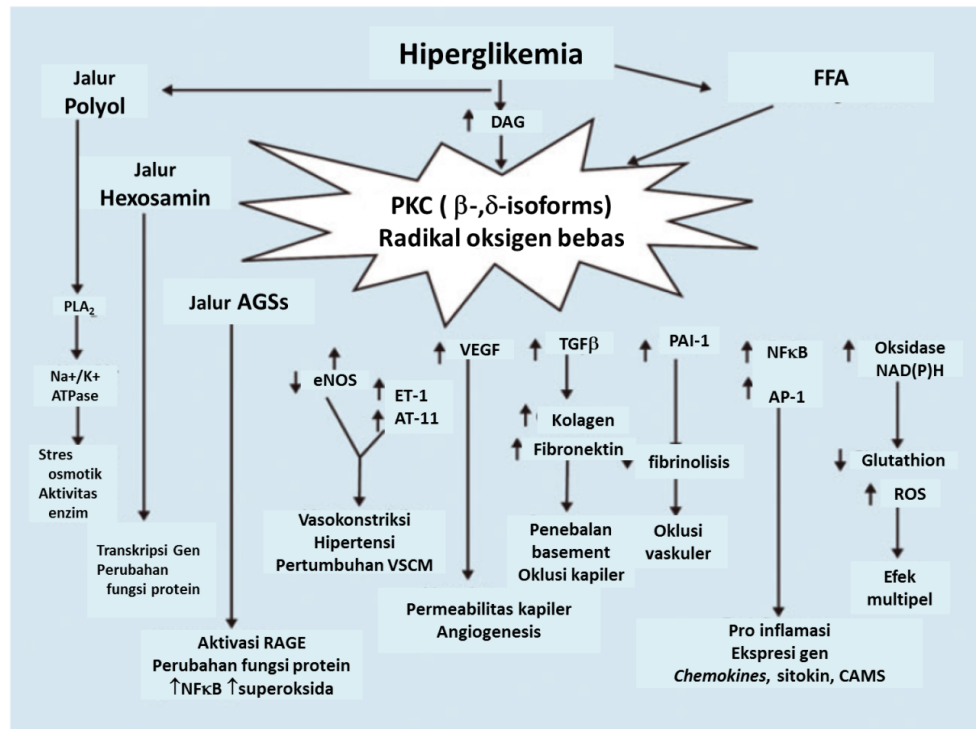
Pada sel jantung normal, ATP berasal dari oksidasi beta FFA dan oksidasi glukosa. Pada diabetes, lebih dominan produksi ATP melalui oksidasi beta. Hal ini mengakibatkan terjadi penghambatan *pyrodehydrogenase* (PDH) yang akan menurunkan produksi ATP dari oksidasi glukosa.

Dikutip dari : Bartnik M, Norhammar A, Ryden L. 2007. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*. 262:145–156

Aktivasi PKC akan berkontribusi pada *enzymatic uncoupling*, yang mengakibatkan produksi superoksida berlebihan dan tidak terkontrol dalam rantai *mitochondrial electron-transport*. Sehingga akan mengakibatkan perubahan fungsi dan patogenetik sebagaimana yang diilustrasikan pada gambar 2.3 (Ceriello & Motz 2004). Produksi radikal oksigen bebas berlebihan akan mengakibatkan resistensi insulin sebagai konsekuensi terpengaruhnya molekul yang sama dan menjadi kondisi faktor risiko kardiovaskuler. Menurut hipotesis ini, kondisi glukosa atau FFA berlebihan akan mencetuskan teraktivasinya PKC yang kemudian mengakibatkan gangguan fungsi secara multipel serta terjadinya kerusakan jaringan vaskuler yang khas terlihat pada DM dan aterosklerosis (Stem 1995; Marfella *et al.* 2001; NishikawaEdelstein & Du 2000).

Disfungsi endotel pada kondisi hiperglikemia postprandial mengakibatkan induksi sitokin proinflamasi dan apoptosis sel beta aterosklerosis (Stem 1995; Marfella *et al.* 2001; NishikawaEdelstein & Du 2000). Stres oksidatif –hipotesis ‘*commonsoil*’-- menjelaskan patogenesis aterosklerosis dan diabetes yang melibatkan disfungsi endotel, hemostatik homeostasis fungsi platelet, proses inflamasi, lipoprotein teroksidasi, resistensi insulin dan perubahan fungsi beta sel pankreas (Brownlee 2001; Bartnik, Norhammar, Ryden 2007; Stem

1995; Philips et al 1990; Creager et al 2003; Lusis 2000; Vinik *et al.* 2001).



Gambar 2.5. Gambar skematik konsekuensi metabolik dari overload hiperglikemia dan free fatty acid

Hiperglikemia mengakibatkan terakumulasinya *diacyl glycerol* (DAG) yang bisa mengaktivasi PKC pada level mitokondria yang akan mengakibatkan pelepasan sejumlah besar radikal oksigen bebas melalui ikatan transport elektron mitokondria (*mitochondrial electron transport chain*). AGEs, *advanced glycation end products*; RAGE, *receptor for AGEs*; ROS, *reactive oxygen species*; eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; TGF- β , *transforming growth factor β* ; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; NF- κ B, *nuclear factor-kappa B*; NAD(P)H, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; ATPase, *adenosine triphosphatase*; PLA2, *phospholipase A2*; ET-1, *endothelin-1*; AT-II, *angiotensinogen-II*; AP-1, *activator protein-1*; VSMC, *vascular smooth cell*; CAMS, *cell adhesion molecule*.

Dikutip dari :Bartnik M, Norhammar A, Ryden L. 2007. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*. 262:145–156

Kesimpulannya, adalah kondisi hiperglikemia mempunyai efek toksik dengan meningkatkan stres oksidatif, yang akan mencetuskan serangkaian kejadian yang mengakibatkan kerusakan sel (Brownlee 2011).

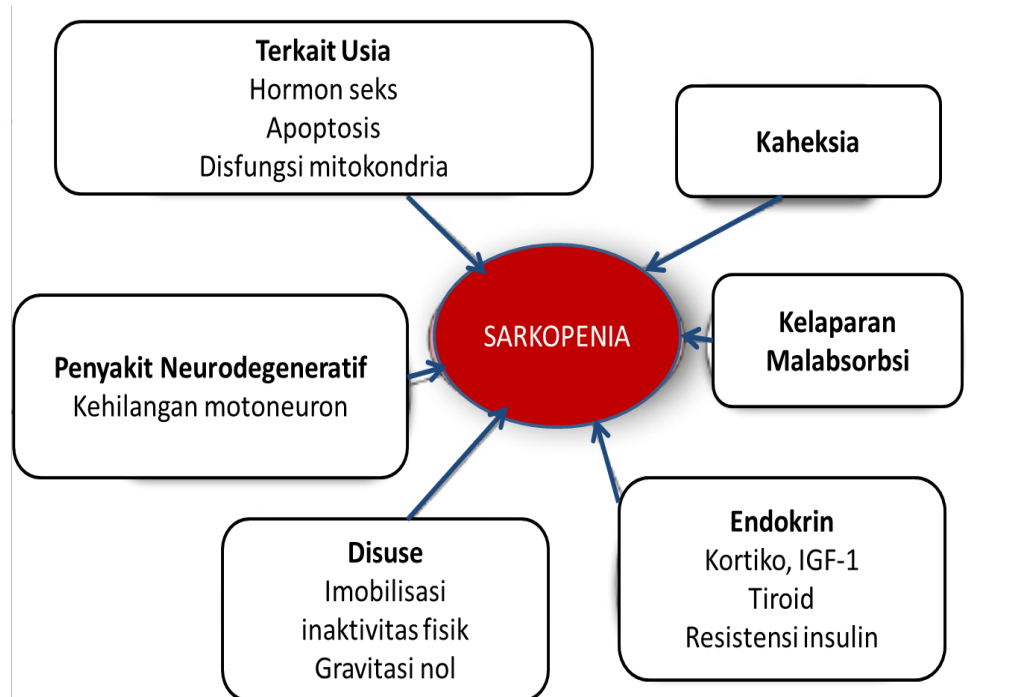
2.3. Penurunan Massa Otot

Pada otot skelet manusia terdiri oleh 2 macam serat. Tipe serat otot skelet I lebih sering dikenal dengan serat otot yang tahan lelah, serat otot ini memiliki ciri khas penyimpanan mitokondria, kapiler dan isi mioglobin dalam kapasitas besar. Sedangkan tipe serat otot skelet II lebih sering dikenal dengan serat otot respon cepat, serat otot ini memiliki ciri khas potensi untuk glikolitik tinggi, kapasitas oksidatif yang rendah, dan serat otot tipe II ini memiliki respon lebih cepat dibandingkan serat otot tipe I. Kedua tipe serat otot ini didapati pada hampir seluruh otot manusia, kecuali otot bagian postural hanya terdapat tipe serat otot I. Kekuatan pada aktivitas yang pelan dan bersifat minim sebagian besar menggunakan serat otot tipe I, sedangkan kekuatan pada aktivitas yang tinggi menggunakan kedua tipe serat otot. Seiring dengan pertambahan usia akan terjadi atrofi terutama pada serat otot tipe II. (Evanet *al.*, 2013).

Sarkopeniaberasal dari bahasa Yunani *sarx* (otot) dan *penia* (kehilangan); yang berarti kehilangan massa otot. Istilah itu pertama kali diperkenalkan oleh Irwin Rosenberg pada tahun 1988. Sarkopenia merupakan sindrom yang ditandai dengan berkurangnya massa otot rangka serta kekuatan otot secara progresif dan menyeluruh. Sarkopenia umumnya diiringi inaktivitas fisik, penurunan mobilitas, cara berjalan yang lambat, dan enduransi fisik yang rendah. Walaupun sarkopenia terutama terjadi pada usia lanjut, terdapat kondisi lain yang dapat menyebabkan sarkopenia pada dewasa muda, seperti malnutrisi, gaya

hidup sedenter, keganasan, dan *cachexia*. Sarkopenia dimulai saat usia 40-50 tahun dan meningkat sekitar 0,6% setiap tahun berikutnya (Narici *et al.* 2010).

Beberapa kondisi yang potensial menyebabkan sarkopenia diilustrasikan pada bagan berikut :



Gambar 2.6. Kondisi yang berpotensi menyebabkan sarkopenia.

Sarkopenia bisa diamati pada usia berapa saja akibat dari penyakit inflamasi, malnutrisi, disuse atau penyakit endokrin. Kondisi ini akan mempercepat sarkopenia terkait usia.

Dikutip dari : Muscaritoli, M., Anker, J., Argile, Z., Aversa, J.M., Bauer, G., Biolo, Y., Boirie, I., Bosaeus, T., Cederholm, P., Costelli, K.C., Fearon, A., Laviano, M., Maggio F., Rossi F.S.M., Schneider, A., Scholsm, C.C., Sieber. 2010. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. Clinical Nutrition 29. Pp.154–159

Sarkopenia merupakan fenomena kompleks dengan etiologi multifaktorial. Proses terjadinya sarkopenia melibatkan interaksi sistem saraf tepi dan sentral, hormonal, status nutrisi, imunologis, dan aktifitas fisik yang kurang. Pada tingkat molekular, sarkopenia disebabkan penurunan kecepatan sintesis protein otot dan/atau peningkatan pemecahan

protein otot yang tidak proporsional. Proses neuropati paling berpengaruh karena bertanggungjawab pada degenerasi saraf motor alfa yang mensarafi serabut otot dan menyebabkan kehilangan motor unit (Narici *et al.* 2010).

2.3.1. **Aging**

Proses menua menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada otot skelet terutama pada 40 tahun pertama. Hubungan antara perubahan komposisi tubuh berdasarkan kelainan metabolik yang mendasari, misalnya resistensi insulin, DM Tipe 2, hipertensi, dan hiperlipidemia. Insulin dan asam amino meningkatkan biogenesis mitokondria otot dan sintesis protein mitokondria. Insulin yang terinduksi akan meningkat di mitokondria otot selain itu produksi ATP akan tidak efektif pada penderita DM tipe 2 dengan resistensi insulin. Pada usia lanjut, ada suatu hubungan antara peningkatan biogenesis mitokondria pada otot dan sensitivitas insulin setelah latihan. Hal ini mencerminkan kondisi disfungsi mitokondria mengakibatkan resistensi insulin. Perubahan struktural dan fungsional berhubungan proses penuaan dan sering ditemukan pada usia lanjut. Dengan bertambahnya usia akan menyebabkan kerusakan saraf yang bersifat ireversibel. (Malafarina *et al.*, 2012). Degenerasi pada saraf yang diketahui berkaitan dengan usia kemungkinan dapat mempengaruhi kinerja pada otot. Sistem saraf, korteks motor, sumsum tulang belakang, saraf perifer, dan *neuromuscular junction* akan mengalami perubahan yang disebabkan oleh usia. Pada sumsum tulang belakang akan didapat adanya penurunan substansi jumlah saraf-saraf motor *alpha*, dan adanya ketidakmampuan saraf motor untuk

memenuhi nutrisi saraf. Beberapa laporan menyebutkan bahwa usia juga menyebabkan hilangnya serat pada otot perifer dan perubahan selubung myelin pada saraf. Usia juga akan menyebabkan adanya beberapa perubahan pada *neuromuscular junction*, adanya peningkatan area terminal dan penurunan sinap dari vesikel-vesikel. (Lang *et al.*, 2010). Temuan ini berdasarkan adanya perubahan konsistensi morfologi otot yang terjadi secara bersamaan dengan proses neuropati kronis yang memiliki peran penting dalam menurunkan serat otot dan massa otot. (Doherty *et al.*, 1993). Adanya ketidakseimbangan yang terjadi pada otot skelet dapat menyebabkan gangguan pada laju sintesis dan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan berat pada otot. Adanya perubahan produksi dan sensitivitas Growth Hormone (GH), Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1), kortikosteroid, androgen, insulin, estrogen dipengaruhi oleh penuaan. Hormon-hormon tersebut kemungkinan mempengaruhi anabolik dan katabolik pada metabolisme protein pada otot agar optimal. (Baird 2009).

Penurunan GH dan IGF-1 sering didapati pada orang dengan usia tua akan terjadi bersamaan dengan perubahan komposisi tubuh, peningkatan lemak visceral, penurunan massa tubuh dan densitas mineral tulang. (Zadik *et al.*, 1985). Rendahnya hormon testosterone yang umumnya disebabkan oleh penuaan dapat menyebabkan penurunan massa otot dan kekuatan pada tulang yang nantinya dapat menyebabkan patah tulang dan terjadinya komplikasi. (Brotto, 2012). Penuaan akan menyebabkan peningkatan level kortisol pada pria. Dengan adanya

peningkatan level kortisol yang akan menyebabkan paparan beberapa jaringan terhadap glukokortikoid meningkat dan disertai dengan penurunan efek lipolisis yang disebabkan oleh penurunan tingkat GH, hal ini dapat menyebabkan peningkatan akumulasi lemak visceral oleh karena penuaan. (Nass, 2002). Pada usia tua, sintesis protein pada otot skelet akan resisten terhadap aksi anabolik dari insulin. (Rasmussen *et al.*, 2006). Resistensi insulin yang disebabkan oleh penuaan akan menyebabkan terjadinya sarkopenia. (Sayer *et al.*, 2007). Diabetes tipe 2 juga diketahui akan meningkatkan resiko sarkopenia yang dapat menyebabkan terjadinya disabilitas fisik dan gangguan metabolik pada pasien usia tua dengan Diabetes tipe 2. (Kim *et al.*, 2010). Dengan adanya penuaan akan mengakibatkan adanya peningkatan sirkulasi level Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin (IL-6), (IL-1), dan C-reactive protein (CRP). (Thomas 2010)

Adapun pemeriksaan penunjang untuk mengukur penurunan massa otot sebagaimana di bawah ini :

a. Antropometri

Antropometri merupakan teknik yang sederhana dan mudah diaplikasikan secara klinis pada populasi yang besar. Pengukuran *skinfold thickness* (ketebalan kulit) memberikan estimasi lemak tubuh dan lingkar tungkai merefleksikan otot tungkai dan status nutrisi protein. Variabilitas antar pemeriksa membatasi sensitivitas untuk mendeteksi perubahannya. Pemeriksaan antropometri dengan *skinfold* hanya bisa mengukur

lemak subkutandan bukan lemak viscera (Martin et al. 1990), sehingga menjadi faktor risiko independen pada beberapa kondisi seperti DM, penyakit kardiovaskular dan kanker (Britton et al. 2013; Baudrand et al. 2013; Pratesi, Tarantini & Di Bari 2013).

b. *Bioelectrical impedance analysis (BIA)*

BIA merupakan teknik portabel dan sederhana, mudah diterima oleh pasien dan mudah dilakukan di bangsal rawat inap. BIA melibatkan dialirkannya arus listrik AC berdaya rendah ke dalam tubuh. Saat arus listrik dikonduksikan oleh cairan dalam tubuh impedansi akan berbanding terbalik sehubungan dengan total cairan dalam tubuh selanjutnya bisa menghitung total massa otot yang merupakan jaringan yang paling kaya akan cairan dalam tubuh (Jansen et al. 1998 & 2000). Metode ini bisa dilakukan dengan cepat dan tidak membutuhkan keterampilan khusus dan relatif murah. Namun ada beberapa kelemahan yaitu pengukuran massa otot bisa dikacaukan dengan status hidrasi dan adanya edema. Untuk menghindari adanya perbedaan hasil, penting untuk melakukan pengukuran BIA secara hati-hati dan terstandar, idealnya pada saat yang sama untuk pengukuran sekuensial. Contoh *cut-off point* pengukuran BIA adalah:

- Persamaan hitung massa otot skelet (*skeletal muscle mass* =SM): $SM/tinggi^2$. Persamaan SM dengan 2 standar deviasi di bawah rerata dewasa muda (Chien, Huang & Wu 2008).

Pengukuran massa tubuh dengan BIA dapat dilakukan pada subyek manusia dan sudah divalidasi oleh Janssen *et al* pada tahun 2000 dengan hasil dapat menyediakan informasi mengenai massa tubuh yang akurat pada populasi dewasa

C. *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA)

DEXA secara klinis aplikatif dan mudah ditoleransi. Pengukurannya berdasarkan penyangatan relatif dua energi X ray yang berbeda pada tubuh. Waktu pengukuran sangat singkat dan paparan radiasinya minimal. Sehingga menghasilkan tiga model komponen tubuh yaitu lemak, tulang dan mineral, serta jaringan bebas lemak. Juga bisa menghasilkan analisis regional, terutama distribusi jaringan bebas lemak pada ekstremitas dan lemak tubuh, sehingga memungkinkan untuk mengukur massa otot total dan massa otot appendikular, yang kemudian dijumlahkan massa otot keempat ekstremitas. Data penelitian terkini menyatakan bahwa perhitungan persentase massa otot skelet ($\text{massa otot total} / \text{berat} \times 100$) (Lee *et al.* 2013). Meskipun tidak semahal CT dan MRI, DEXA masih relatif mahal, sehingga pasien harus pergi ke senter yang mempunyai fasilitas tersebut, selain itu membutuhkan personel yang terlatih sehingga tidak bisa dilakukan secara rutin di praktek klinis dan terbatas digunakan pada penelitian (Rubbieri, Mossello & Di Bari 2014).

Cut-off points untuk diagnosis sarkopenia berdasarkan teknik yang dipilih dan ketersediaan penelitian yang menjadi

rujukan. EWGSOP merekomendasikan penggunaan pengukuran yang normatif (dewasa usia muda) dibandingkan dengan nilai rujukan prediksi di populasi, dimana *cut-off point* pada 2 standar deviasi kurang dari nilai rujukan rerata (Cruz-Jentoft 2010) *Cut-off point* dengan metode DEXA adalah:

- *Skeletal muscle mass index* (SMI), didefinisikan dengan otot skeletal appendikular /tinggi² (kg/m²). A SMI 2 standar deviasi di bawah mean pada dewasa muda akan menghasilkan cut-off point sarcopenia yang spesifik terhadap gender (Baumgartner *et al.* 1998);
- Massa bebas lemak appendikular (*appendicular lean mass*) dibagi dengan tinggi kuadrat (aLM/ht²) dan *appendicular lean mass* di justifikasi dengan tinggi dan massa lemak tubuh mass. Persentil 20th yang spesifik terhadap gender telah dijadikan *cutoff point* pada setiap metode (Newman 2003).

d. *Computer tomography* (CT) / *Magnetic resonance imaging* (MRI)

Skanning CT dan MRI menghasilkan detail anatomi yang khususnya digunakan untuk menganalisa volume otot skelet dan merupakan satu-satunya teknik yang bisa secara langsung menilai isi lemak viscera abdominal (Woodrow 2009). Teknik ini memungkinkan penghitungan massa otot segmental dan total serta menilai infiltrasi lemak pada otot yang akan mempengaruhi kualitas otot dan perkembangan secara maksimal. Metoda ini sangat mahal dan tidak mudah dijangkau dan tidak diindikasikan

secara rutin untuk mempelajari massa otot, namun telah digunakan secara luas untuk penelitian. Pemeriksaan ini membutuhkan personel yang sangat khusus, software khusus dan membutuhkan banyak waktu. Keterbatasan dari pemeriksaan CT adalah paparan radiasi.

e. Ultrasounografi (USG)

Ultrasounografi (USG) merupakan pemeriksaan yang sederhana, mudah diterapkan pada praktik klinis dan survei populasi yang besar. Pemeriksaan ini membutuhkan peralatan yang mudah di bawa disamping bed pasien namun tidak bisa mengukur massa otot dan sangat tergantung dengan kemampuan operator. USG bisa mengevaluasi massa otot dan kualitasnya, peningkatan intensitas *echomenunjukkan* perubahan yang disebabkan peningkatan jaringan fibrosa intramuskular dan jaringan adiposa (Watanabe et al. 2013).

f. Handgrip

Kekuatan genggaman tangan (handgrip). Pengukuran kekuatan genggaman tangan merupakan elemen penting untuk diikuti orang selama pertumbuhan, penuaan, cedera, rehabilitasi, pelatihan atau uji coba terapeutik. Pengukurannya dilakukan dengan menggunakan dinamometer, yang memperkirakan kekuatan otot yang terutama dihasilkan oleh otot fleksor tangan dan lengan bawah. Berbagai jenis *dynamometers* tersedia, dengan alat semacam itu tergolong hidrolik, pneumatik, mekanik dan

elastis. Pada penelitian ini akan menggunakan alat pengukuran genggaman tangan yang bersifat mekanik. Pasien akan diminta untuk menggenggam alat pengukur genggaman tangan dengan menggunakan salah satu tangan yang dianggap paling kuat, setelah digenggam kemudian digenggam sekuat tenaga (Hogrel, 2015)

2.3.2. Vitamin D

Vitamin D merupakan salah satu komponen nutrisi esensial yang mempunyai metabolisme dan efek fisiologi yang unik jika dibandingkan dengan vitamin lain. Faktanya, vitamin D ini lebih tepat digolongkan sebagai hormon (van der Wielen 1995; Bischoff-Ferrari 2005; Houston 2005; Shardell 2009; Visser 2003). Pada manusia, vitamin D didapatkan dari 2 sumber yaitu eksogen dan endogen. Sumber endogen berasal dari vitamin D₃ yang di sintesis di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet (van der Wielen 1995; Hicks 2008; Visser 2006). Kadar vitamin D yang rendah sering didapatkan pada usia lanjut dan menurunkan kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D, turunnya paparan matahari karena kurangnya aktivitas di luar ruangan serta turunnya diet vitamin (van der Wielen 2015).

Pada usia lanjut, defisiensi Vitamin D berhubungan dengan luaran yang rendah seperti terjadinya fraktur (Bischoff-Ferrari 2005), fungsi fisik yang buruk (Houston 2005); kerapuhan/*frailty* (Shardell 2010), sarkopenia (Visser, Deeg & Lips 2013), nyeri

(Hicks 2008), perawatan di rumah (Visser *et al.* 2006), kematian (Autier&Gandini 2007) dan penyakit kronik seperti osteoporosis, diabetes, kanker,kardiovaskuler, neurodegeneratif, autoimun, danpenyakit infeksius (Holick 2004; Fernandes, Eyles & Fe'ron 2009; McCann 2008). Pasien usia lanjut lebih sering mengalami defisiensi vitamin D, terutama pasien dengan perawatan di panti jompo dan rawat inap di rumah sakit (Houston2005; Autier&Gandini 2007; Fernandes, Eyles & Fe'ron 2009) Hollick (2004) menemukan bahwa >84% laki-laki di Afrika dan perempuan>65 tahun di Boston mengalami defisiensi vitamin D (McCann &Ames 2008). Rudi(2008) menemukan prevalens 35,1% perempuan usia 60-90 yang tinggal di panti jompo.

Fakta peranan vitamin D terhadap sekresi insulin dan sensitivitas memunculkan hipotesis mengenai peranan D dalam terapi DM tipe 2, untuk mengkonfirmasi hal ini diperlukan penelitian jangka panjang (Chu KC, Chu A, Go, Saad 2004; Gedik & Akalin 1986; Baynes et al 1997; Boucher et al 1995; Bonsova et al 2003). Korelasi peranan vitamin D, VDR polimorfisme juga telah diketahui pada beberapa populasi 31- 34. Berdasarkan penelitian epidemiologi, prevalensiDM setiap tahun meningkatkan harapan hidup dengan merubah gaya hidup (diet dan aktivitasfisik) (Powers 2005; Harris 1998). Hal serupa juga ditemukan di Indonesia, misalnya di Jakartaprevalensi DM 1.7% pada tahun

1982 dan meningkat menjadi 12.8% pada tahun 2001 (Soegondo *et al.* 2006).

Hubungan antara usia lanjut di populasi, menunjukkan indikasi adanya tendensi meningkatnya prevalensi DM tipe 2 dan meningkatkan harapan hidup (Powers 2005; Chau & Edelman 2001; Gregg, Engelgau & Narayan 2002; Meneilly & Tessier 2001; Selvin, Coresh & Brancati 2006). Beberapa data epidemiologi menunjukkan prevalensi DM tipe 2 pada populasi usia >65 tahun adalah 10-20%. 35,40-44 Menurut data WHO *Global InfoBase Online*, di Indonesia tampaknya 27,9% pasien DM sesuai dengan kelompok usia ≥ 56 tahun (WHO 2007). Pada usia lanjut, patofisiologi DM tipe 2 didominasi dengan adanya defek sekresi insulin dari pada adanya suatu resistensi insulin (Ortlepp *et al* 2003; Chau D & Edelman S 2001; Halter 2003; Meneilly 2005). Kondisi adanya suatu defisiensi vitamin D sering mempengaruhi mekanisme ini misalnya resistensi insulin dan defek sekresi insulin pada sel beta pankreas walaupun mekanisme selanjutnya hal ini seringkali muncul dan menghasilkan keberhasilan (Norman 1998; Kadowaki & Norman 1994)

Hubungan antara vitamin D dan DM tipe 2 telah diteliti di beberapa negara. Penelitian Baynes *et al.* (1997) menemukan bahwa konsentrasi 25(OH)D₃ mempunyai hubungan dengan konsentrasi glukosa dalam 1 jam setelah pemberian 75 gram glukosa (Baynes *et al.* 1997). Penelitian *New Zealand Workforce Survey* telah

diidentifikasi pada pasien DM tipe 2 dan kelainan toleransi glukosa dengan rendahnya kadar vitamin D dibandingkan dengan kelompok kontrol. Beberapa penelitian juga menyimpulkan hal yang sama (Chiu et al. 2004; Borissova et al. 2003; Pittas 2006; Scragg R, Sowers M & Bell C 2004; Scragg 1995; Inzucchi 1998; Taylor & Wise 1999; Kumar et al. 1994; Allegra 1994; Orwoll, Riddle & Prince 1994).

Vitamin D berbentuk kristal putih yang tidak larut di dalam air, tetapi larut di dalam minyak dan zat-zat pelarut lemak. Vitamin ini tahan terhadap panas dan oksidasi. Penyinaran ultraviolet mula-mula menimbulkan aktivitas vitamin D, tetapi bila terlalu kuat dan terlalu lama terjadi pengrusakan dari zat-zat yang aktif tersebut (Norman *et al.*, 2008).

Vitamin D yang dikenal sebagai vitamin sinar matahari, mungkin diakui sebagai hormon autokrin dan parakrin untuk mengatur fungsi biologis selain dari efek klasik pada tulang dan homeostasis kalsium. Sebagian besar penelitian yang berkembang menyatakan vitamin D yang memiliki bentuk aktif calcitriol (1,25-dihidroxyvitamin D₃ [1,25 (OH)₂D₃]) adalah hormon secosteroid yang mengikat reseptor vitamin D (VDR), anggota dari superfamili reseptor inti untuk hormon steroid, hormon tiroid, dan asam retinoat. Ligan VDR mengatur kalsium dan metabolisme tulang, proliferasi dan diferensiasi sel kontrol dan sebagai imunoreguler. Efek imunoregulator terutama pada kekurangan vitamin D. Data

epidemiologis menunjukkan hubungan yang signifikan antara kekurangan vitamin D dan peningkatan kejadian atau resiko penyakit autoimun dan kardiovaskuler serta beberapa kanker. Selain itu, peran imunomodulator dari vitamin D pada asma dan gangguan alergi lainnya semakin diakui. Berdasarkan peran penting vitamin D dan VDR dalam sistem kekebalan tubuh menjadi target terapi yang mendapatkan minat besar dari praktisi kesehatan (Norman, 2008). Proses sintesis dari vitamin D melalui beberapa proses dalam tubuh Vitamin D3 diproduksi di lapisan basal dan suprabasal dari kulit dengan pembelahan fotolitik dari 7-dehydroxholesterol (7-DHC). Pada paparan sinar matahari, 7DHC akan mengabsorpsi sinar ultra violet (280 sampai 315 nm) dan membentuk prekalsiferol (previtamin D3) pada kulit. Prekalsiferol (previtamin D3) akan membentuk kolekalsiferol (vitamin D3) melalui konversi panas. Baik vitamin D yang terbentuk pada kulit maupun vitamin D yang diabsorpsi dari usus akan dihidroksilasi pada rantai karbon 25 di liver, membentuk *calcidiol* (25 (OH)D) oleh liver *25-hydroxylase*, *CYP2R1* dan *CYP27A1*. (25 (OH)D) ini merupakan metabolit utama dari vitamin D di sirkulasi tubuh dan berguna untuk menunjukkan status dari vitamin D di tubuh. Selanjutnya (25 (OH)D) akan dilakukan hidroksilasi di sel tubulus proximal ginjal membentuk kalsitriol (1,25- dihidroxy vitamin D3 yang dianggap sebagai vitamin D aktif (Valdivielso *et al.*, 2006).

Vitamin D merupakan satu-satunya vitamin yang diketahui berfungsi sebagai prohormon. Vitamin D mengalami dua kali hidroksilasi untuk mendapatkan aktifitasnya sebagai hormon. Pertama dihidroksilasi pada C25 yang terjadi di dalam sel hati, kemudian hidroksilasi kedua pada C1 yang terjadi di ginjal. *1,25dihydroxi calciferol* merupakan hormon yang mengatur sintesa protein yang mentransfer kalsium ke dalam sel, disebut *Calcium Binding Protein* (CaBP) (Norman 2008).

Vitamin D memiliki fungsi klasik (*calcemic function*) dan non klasik (*non calcemic function*). Fungsi klasik yaitu fungsi vitamin D dalam hal absorpsi kalsium, pembentukan tulang. Sedangkan fungsi *non calcemic* adalah fungsinya dalam imunoregulator. Fungsi klasik vitamin D adalah sebagai berikut (Deluca *et al.* 2001):

- a. Meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat di dalam usus.

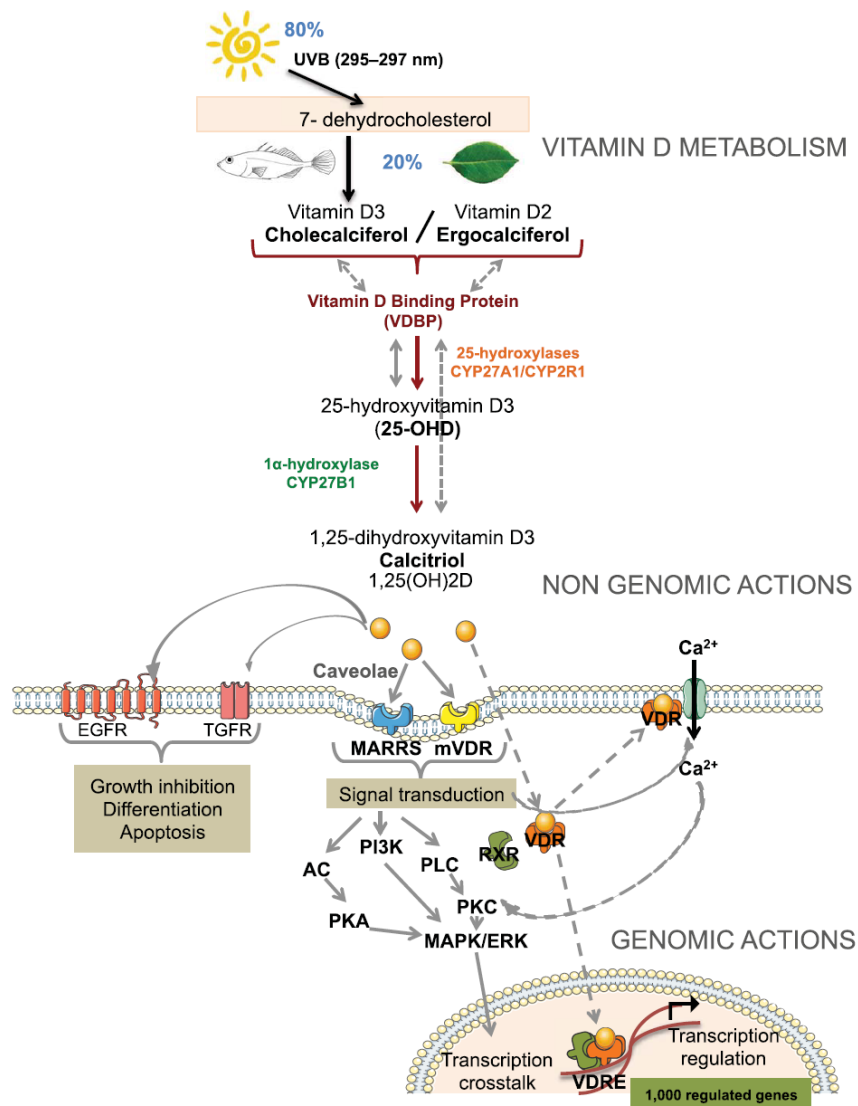
Untuk penyerapan kalsium yang baik, diperlukan perbandingan yang sesuai dengan tersedianya fosfat di dalam makanan. Perbandingan yang baik adalah 1:1, penyerapan kalsium akan terganggu bila perbandingan tersebut di bawah 1:4. Pada perbandingan kalsium dan fosfat yang sesuai, vitamin D meningkatkan penyerapan kalsium, penyerapan kalsium ke dalam sel usus dilaksanakan melalui mekanisme *Ca-binding protein*

(CaBP), yang sintesanya diatur oleh hormon *1,25dihydroxi calciferol*.

- b. Mendorong pembentukan garam-garam kalsium di dalam jaringan yang memerlukan. Garam kalsium diperlukan di beberapa jaringan untuk memperkuat struktur jaringan tersebut misalnya pada tulang-tulang dan gigi-geligi, yaitu garam karboant dan garam fosfat, juga fluoride dari kalsium, garam kalsium di dalam jaringan keras terdapat dalam suatu keseimbangan dinamis dengan kondisi cairan tubuh, artinya terjadi suatu fluks yang sama antara kalsium yang masuk ke jaringan keras dengan yang keluar dari jaringan tersebut.
- c. Prekursor provitamin D yang secara relatif kaku dengan struktur 4 cincin, di membran plasma. Selama produksi previtamin D pada paparan radiasi UVB matahari, cincin B membuka dan menjadi struktur yang kurang kaku, yang mungkin menyebabkan permeabilitas membran meningkat dan memudahkan penyerapan terutama ion kalsium. Di hati dan ginjal metabolitnya diaktivasi menjadi *1,25 dihydroxi D* ($\text{OH}(2\text{D}3)$), yang merupakan bentuk fisiologis aktif vitamin D. Beberapa efek imunoregulator untuk $1,25 (\text{OH})_2\text{D}3$ telah diidentifikasi, terutama difokuskan pada kegiatan *downregulatory* Th1

(yaitu mekanisme kekebalan klasik dalam (*rheumatoid arthritis*))(Cutolo, 2007).

Berikut diilustrasikan metabolisme vitamin D baik secara genomik maupun non genomik :

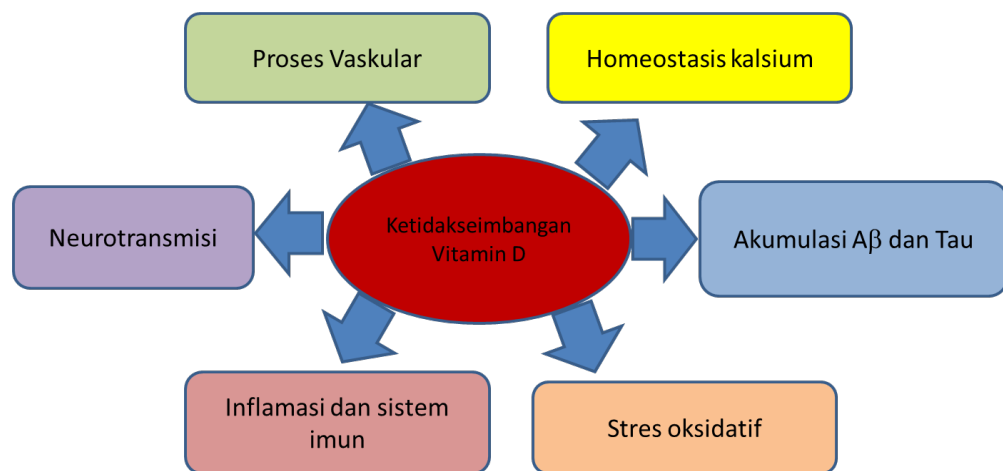


Gambar 2.7. Metabolisme dan aksi vitamin D

Kholesialciferol atau vitamin D3 dan ergolalsiferol atau vitamin D2 mengikuti jalur metabolik. Metabolit darah termasuk 25(OH)D yang diproduksi hati yang akan terikat dengan *vitamin D binding protein*. Renal dan ekstra-renal CYP27B1 (1-hydroxylase) memproduksi metabolit yang aktif 1,25(OH)2D. 25(OH)D atau 1,25(OH)2D akan masuk ke dalam sel secara difusi pasif atau *megalin-dependent transport*. Begitu masuk ke dalam sel, 1,25(OH)2D mengikat reseptor nuklear VDR dan setelah dimerisasi dengan RXR, bentuk kompleks pengaturan yang bisa mengikat target gen yang mengandung *vitamin D responsive element* (VDRE). 1,25(OH)2D juga bisa

menginduksi respon cepat non-genomik dengan mengikat reseptor membran MARRS atau membran VDR dan mengatur aktivitas *adenylate cyclase*, PLC dan protein PKC. 1,25(OH)₂D juga menginduksi modulasi lepasnya kalsium dari penyimpanan intraselular dan bisa berinteraksi dengan TGF dan reseptor EGF untuk memodulasi proses siklus sel. Perbedaan pola aksi ini akan saling berhubungan untuk mengendalikan pensinyalan vitamin D yang kemudian akan menghasilkan modulasi transkripsi ratusan gen, tergantung pada tipe sel. Landela,V., Annweilerb,C., Milleta,P., Morelloa,M., F'eron, F. 2016. Vitamin D receptors (VDR) and enzymes required for vitamin D metabolism are abundant throughout the brain Neurons and glia Substantia nigra, limbic system, cortex, cerebellum Journal of Alzheimer's Disease 53 419–444

Kadar serum 25(OH)D digunakan untuk menilai status vitamin D dalam tubuh. Dikatakan defisiensi vitamin D, jika kadar serum 25(OH)D < 20 ng/ml dan dikatakan insufisiensi vitamin D jika kadarnya < 30 ng/ml. Target pemberian vitamin D untuk mencapai kadar serum 25(OH) paling tidak 30 ng/ml, atau dalam rentang normal 40-80 ng/ml dan dikatakan toksik jika > 150 ng/ml. Gejala dari hipervitaminosis D meliputi fatig, mual, muntah dan kelemahan. Tetapi vitamin D berasal dari sinar matahari tidak dapat menyebabkan toksisitas, diantaranya yang sering terjadi adalah Resiko hiperkalsemia dan hiperfosfatemia (Querfeld dan Mak, 2010) Kadar vitamin D dipengaruhi beberapa hal sebagaimana dirangkum pada gambar di bawah ini :



Gambar 2.8. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D

Kebutuhan akan vitamin D belum diketahui dengan pasti, karena vitamin D ini dapat disintesa dari jenis kolesterol tertentu yang terdapat di dalam jaringan di bawah kulit. Namun demikian diperkirakan bahwa konsumsi 1200 IU sehari sudah mencukupi kebutuhan terutama pada pasien geriatri dan semua jenis kelamin.

kebutuhan terutama pada pasien geriatri dan semua jenis kelamin.

Age	Recommended Minimum Vitamin D Intake ($\mu\text{g/day}$ and IU/day)
Birth to 50 years	5 μg (=200 IU)
51–70 years	10 μg (=400 IU)
71+ years	15 μg (=600 IU)
Pregnancy	5 μg (=200 IU)
Lactation	5 μg (=200 IU)

μg = microgram; 1 μg = 40 International Units (IU)

Tabel 2.1. Kebutuhan Vitamin D(Querfeld dan Mak, 2010)

Kadar serum 25(OH)D digunakan untuk menilai status vitamin D dalam tubuh. Dikatakan defisiensi vitamin D, jika kadar serum 25(OH)D <20 ng/ml dan dikatakan insufisiensi vitamin D jika kadarnya <30 ng/ml. Target pemberian vitamin D untuk mencapai kadar serum 25(OH) paling tidak 30 ng/ml, atau dalam rentang normal 40-80 ng/ml dan dikatakan toksik jika >150 ng/ml. Gejala dari hipervitaminosis D meliputi fatig, mual, muntah dan kelemahan. Tetapi vitamin D berasal dari sinar matahari tidak dapat menyebabkan toksisitas, diantaranya yang sering terjadi adalah Resiko hiperkalsemia dan hiperfosfatemia (Querfeld dan Mak, 2010)

Sebuah meta-analisis oleh Bischoff-Ferrari yang bertujuan untuk melihat efektivitas tambahan cholecalciferol untuk mencegah patah

tulang menyimpulkan bahwa 700-800 IU / hari, mencapai konsentrasi sekitar 24 ng / mL, mengurangi risiko patah tulang. Analisis yang sama menemukan risiko jatuh relatif berkurang sebesar 19% dengan dosis tambahan dari 700-1000 IU vitamin D / hari (Pfeifer et al.,2009). Pada 242 orang lanjut usia dengan pemberian 500 mg kalsium atau 500 mg kalsium ditambah 400 IU cholecalciferol saat sarapan dan makan malam untuk satu tahun dan akan menghasilkan perubahan yang signifikan untuk kekuatan otot, meningkatkan waktu *up-n-gotes*, dan memperbaiki keseimbangan tubuh dan resiko jatuh, mengamati peningkatan kekuatan otot pada usia lanjut setelah mengkonsumsi suplementasi kalsium dan cholecalciferol, independen dari aktivitas fisik(Pfeifer et al.,2009). Dengan demikian diperkirakan bahwa konsumsi 700-1200 IU sehari sudah mencukupi kebutuhan terutama pada pasien geriatri dan semua jenis kelamin. (Moreira-Pfrimer et al.,2009)

Pada tahun 2011, Institute of Medicine (IOM) dan Endocrinology Society keduanya membuat kesimpulan,berkaitan dengan klasifikasi defisiensi vitamin D. IOM menyatakan bahwa konsentrasivitamin D 20 ng / mL memadai untuk kesehatan tulang. Menurut Endocrine Society merekomendasikan konsentrasi vitamin D minimal 30 ng / mL dan dianggap sebagai bukti jika vitamin D dapat mencegahturunnya konsentrasi PTH, yang berhubungan dengan kematian dan gagal jantung (Catharine ross et al.,;Holicket al.,2011). American Dietetic Association (sekarang disebut Akademi

Nutrisi dan Diet) mendukung IOM pedoman dari vitamin D Konsentrasi ≥ 20 ng / mL untuk memberikan kesehatan tulang yang optimal (Ross *et al.*,2011).Kedua IOM dan perhimpunan Endokrin mengatakan pemberian 25OHD tidak lebih dari 100 ng / mL karena untuk mencegah intoksikasi vitamin D tetapi beberapa peneliti vitamin D percaya bahwa tidak ada efek yang merugikan dengan tingkat calcidiol hingga 150 ng / mL (Holick *et al.*,2007).

Sebagai kita ketahui bahwa asupan rutin 100 IU akan meningkatkan kadar darah sekitar 1 ng / mL, meskipun terjadi kenaikan konsentrasi darah tergantung pada awal nilai-nilai darah serta karakteristik lain dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi vitamin D (Fungsi misalnya ginjal dan jumlah metabolisme jaringan adiposa (Anderson *et al.*,2010). Kekurangan suplemen vitamin D memiliki pengaruh peningkatan konsentrasi calcidiol lebih tinggi. IOM menyebutkan dalam literatur yang berkaitan dengan kadar kalsium dan vitamin D menyimpulkan bahwa status vitamin D bukan masalah besar dan Perkiraan Rata-rata Kebutuhan (EAR) dari 400 IU / hari bagi kebanyakan orang satu tahun dan lebih tua dan Recommended Dietary Allowance (RDA) lebih dari 600 IU / hari bagi kebanyakan orang dewasa, kecuali bagi mereka berusia >70 tahun, yang diberi RDA dari 800 IU / hari (Catharine Ross *et al.*,2011). Hal ini direkomendasikan oleh Endocrine Society bahkan Hingga 10.000 IU / hari untuk orang dewasa yang sudah terbukti defisiensi vitamin D (Catharine Ross *et al.*,; Holick *et al.*,2011).

2.3.3. Hubungan kadar Vitamin D dengan Penurunan Massa Otot

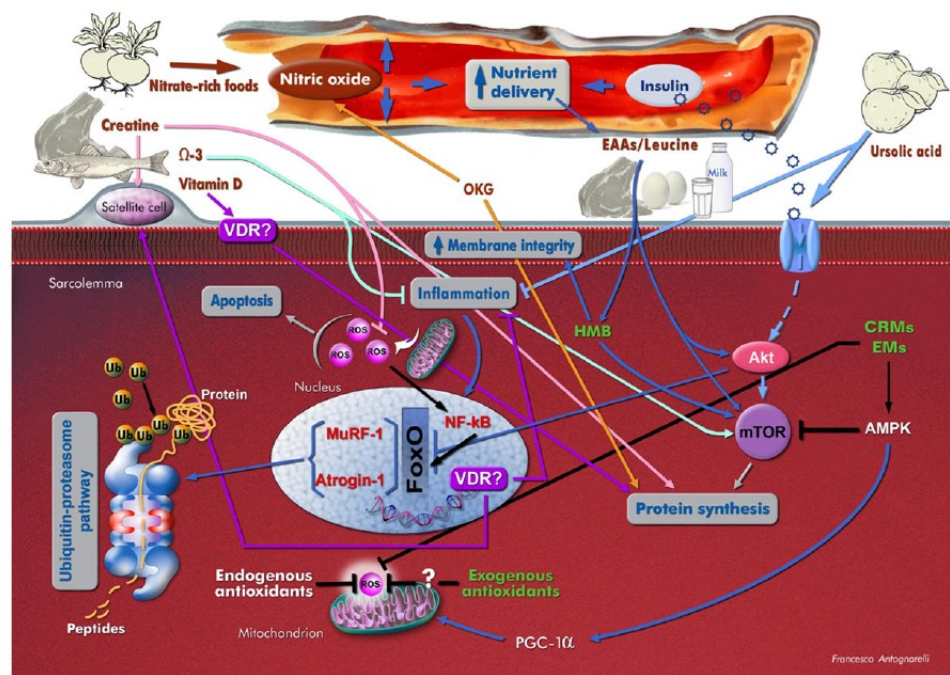
Orang usia lanjut berisiko mengalami defisiensi vitamin D. Mendapatkan prevalensi defisiensi vitamin D pada usia lanjut sebesar 35,1%. Rendahnya kadar vitamin D memiliki risiko 4 kali lipat untuk menjadi *frailty*. Suplementasi vitamin D pada usia lanjut dengan defisiensi vitamin D bermanfaat untuk mencegah sarkopenia, penurunan status fungsional, dan risiko jatuh (Setiati *et al.* 2007). Sumber vitamin D banyak didapatkan pada ikan salmon, tuna, dan makarel. Paparan sinar matahari juga merupakan salah satu sumber vitamin D, namun letak geografis, waktu berjemur, kandungan melanin dalam kulit, dan penggunaan tabir surya dapat memengaruhi kandungan vitamin D. Salah satu bentuk vitamin D adalah *cholecalciferol* yang merupakan analog vitamin D non-endogen. *Cholecalciferol* bermanfaat untuk mencegah jatuh, meningkatkan keseimbangan, fungsi dan kekuatan otot. (Richy *et al.* 2008).

Salah satu jaringan target jaringan adalah otot. Telah dibuktikan dalam penelitian bahwa kadar 25-OH-vitamin D yang rendah dan kadar hormon paratiroid yang tinggi terkait dengan risiko sarkopenia pada usia lanjut. Sebagai tambahan, defisiensi telah dilaporkan berpengaruh dominan pada otot-otot penyanggah tubuh (*weight-bearing muscles*) pada tungkai bawah, sehingga penting untuk keseimbangan *postural* dan berjalan, dan korelasi signifikan antara kadar pada serum dan kejadian jatuh. Dimana pada pasien

geriatri akan terjadi penurunan fungsi otot terutama otot yang memiliki serat tipe II. (Setiati *et al.*2007).

Efek positif suplementasi tampak pada kekuatan genggam tangan (*hand grip strength*) pada proksimal tungkai bawah dan kekuatan otot hip. Mekanismenya masih belum jelas, tapi pada model binatang perkembangan regulasi jalur vitamin D dan pada kultur sel otot menunjukkan pensinyalan vitamin D melalui beberapa jalur molekuler.

Vitamin D merupakan nutrisi penting dalam terapi penurunan massa otot. Beberapa nutrisi yang berpengaruh disajikan pada ilustrasi gambar berikut :



Gambar 2.9. Gambaran mekanisme aksi agen nutrisi pada otot

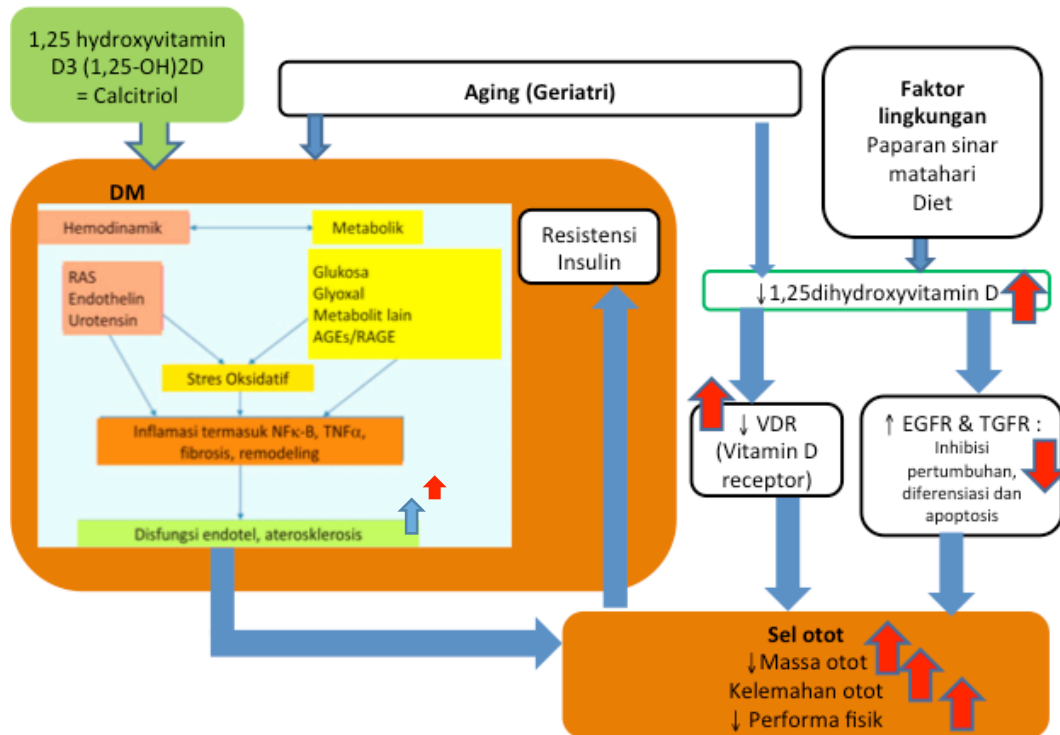
Singkatan: AMPK: AMP-activated protein kinase; CRMs: caloric restriction mimetics; EAAs: essential amino acids; EMs: exercise mimetics; FoxO: forkhead box protein O; HMB: β -hydroxy β -methylbutyrate; mTOR: mammalian target of rapamycin; MuRF-1: muscle-specific RING finger-1; OKG: ornithine α -ketoglutarate; PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α ; ROS: reactive oxygen species; Ub: ubiquitin; VDR: vitamin D receptor; Ω 3: omega-3 fatty acids.

Dikutip dari : Calvani. 2013. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013 ; 2(1): 38–53.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konseptual



Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian

Keterangan :

1. : variabel tergantung
2. : variabel bebas
3. ↑ variabel bebas (meningkatkan)

Keterangan Bagan Kerangka Konseptual

Orang usia lanjut cenderung terjadi defisiensi vitamin D (Gloth, 1995). Mekanisme defisiensi vitamin D pada lanjut usia melalui beberapa mekanisme antara lain : asupan vitamin D yang menurun, berkurangnya paparan sinar matahari, penurunan ketebalan kulit, gangguan absorbs usus, gangguan hidroksilasi vitamin D di hati dan ginjal (Holick, 1995). Vitamin D berhubungan dengan kelemahan otot, dan sarkopenia ini sering terjadi pada usia lanjut (Jansenn *et al.*, 2002). Sarkopenia ditandai dengan penurunan jumlah serat otot dan peningkatan jumlah lemak dalam otot (Solerte *et al.* 2008). Sarkopenia berperan pada terjadinya resistensi insulin pada usia lanjut, hal ini karena otot skelet adalah tempat utama penyimpanan glukosa oleh karena aksi insulin. Resistensi insulin sendiri merupakan salah satu mekanisme terjadinya diabetes mellitus pada usia lanjut (Lee *et al.* 2015). Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian DM tipe 2 (Mattilla *et al.* 2007). Vitamin D berperan pada produksi insulin dan sensitivitas insulin (Palomer *et al.* 2008). Vitamin D secara langsung menurunkan resistensi insulin melalui pengaruhnya pada metabolisme kalsium dan fosfor, juga melalui peningkatan translasi gen reseptor insulin (Maestro *et al.* 2003).

Pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin sehingga dapat mengakibatkan hiperglikemia. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan ROS melalui tiga mekanisme, yaitu: meningkatnya aktivitas fosforilasi oksidatif, *uncouple* eNOS yang meningkat dan peningkatan aktivitas NADPH oksidase. ROS yang berlebihan akan menyebabkan aktivasi

dari NF κ B. Metabolit aktif vitamin D - 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D) disintesis di otak oleh enzim 1 α -hidroksilase, memungkinkan aktivasi lokal vitamin D (Elisa J *et al.* 2015). Pemberian suplementasi vitamin D pada usia lanjut menunjukkan perbaikan fungsi otot, mengurangi risiko jatuh dan memberikan dampak positif pada komposisi dan morfologi serat (Bischoff *et al.* 2003; Pfeifer *et al.* 2009; Sato *et al.* 2005; Yamada *et al.* 2012).

3.2. Hipotesis Penelitian

- 3.2.1. Ada pengaruh pemberian Vitamin D terhadap indeks BIA pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2?
- 3.2.2. Ada pengaruh pemberian Vitamin D terhadap *handgrip* pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2?

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *randomized control trial*

4.2. Tempat

Poliklinik geriatri Rumah Sakit Umum Daerah dr. Moewardi Surakarta

4.3. Populasi dan Sampel

4.3.1. Populasi sasaran:

Pasien geriatri dengan diabetes melitus tipe 2

4.3.2. Populasi sumber:

Pasien geriatri dengan diabetes melitus tipe 2 kontrol rutin tiap bulan di Poli Geriatri RSUD dr. Moewardi Surakarta.

4.3.3. Sampel:

Diambil secara acak pada pasien geriatri dengan diabetes melitus tipe 2 yang berobat di poli Geriatri RSUD dr. Moewardi Surakarta, memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani blangko persetujuan.

4.4. Besar Sampel

Penentuan besar sampel (*sample size*) melibatkan parameter tingkat kesalahan (*error term*) atau α dan tingkat kekuatan pengujian (*power test*) atau $1 - \beta$. Formulasi besar sampel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: (Dahlan 2009; Santjaka 2011)

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

Karena untuk kelompok sampel berpasangan berlaku: $\delta^2 = \sigma^2 = 1$, sehingga:

$$n = (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2$$

maka dengan kondisi diatas, penelitian ini menggunakan ukuran sampel minimal adalah:

$$n = (1,96 + 1,282)^2 = 10,51 \text{ dibulatkan menjadi } 11.$$

dimana:

n : besarnya sampel.

$Z_{1-\alpha}$: nilai standar normal tingkat kesalahan, jika $\alpha = 0,05$ maka

$$Z_{1-\alpha} = 1,96.$$

$Z_{1-\beta}$: nilai standar normal *power test*, jika $1 - \beta = 0,90$ maka:

$$Z_{1-\beta} = 1,282.$$

δ : selisih yang diinginkan (*difference of interest*)

σ : besarnya penyimpangan (standar deviasi) yang bisa ditolerir.

Dengan demikian sampel minimal dalam penelitian ini adalah 11 responden dalam setiap kelompok. Penelitian ini merupakan uji klinis dengan mempertimbangkan kemungkinan terjadi *drop out* maka ditetapkan angka *drop out* sebesar 10%. Dengan mempertimbangkan minimal besar sampel dan *drop out* maka diambil sampel sebesar 15 pasien geriatri (n=15 pasien untuk tiap kelompok) sehingga besar sampel telah cukup memadai dan memenuhi formulasi besar sampel. Teknik pengambilan sampel dengan *simple random sampling*

Kriteria inklusi:

1. Usia ≥ 60 tahun
2. Telah di diagnosa diabetes melitus tipe 2
3. Pasien bersedia berpartisipasi ditandai dengan *informed consent*.

Kriteria Eksklusi :

1. Obesitas dengan BMI > 35
2. Penggunaan terapi steroid jangka panjang
3. Keganasan/kanker
4. Gagal ginjal kronik stadium akhir
5. Gagal jantung
6. Tendonitis, carpal tunnel syndrome
7. Paralisis tangan
8. Riwayat pembedahan pada tangan kurang dari 3 bulan
9. Kehilangan lebih dari 2 jari tangan
10. Subyek mengkonsumsi multivitamin dan mineral
11. Alergi vitamin D.
12. Adanya edema

Variabel perancu : usia, BMI, kadar gula, pengobatan dislipidemia, jenis kelamin

4.5 Identifikasi Variabel

4.5.1. Variabel tergantung:

4.5.1.1. Handgrip *strength*/kekuatan genggam tangan

4.5.1.2. BIA(*Bioelectrical Impendence Analysis*)

4.5.2. Variabel bebas:

Vitamin D3 (25-hydroxyvitamin-D [25(OH)D])

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Satuan Data	Skala Data
Handgrip strength	Kekuatan gengaman	Takei TKK 5401	kg	Rasio
BIA (Bioelectrical Impedence Analysis)	Penghitungan massa otot tubuh dengan cara impedansi arus listrik yang dikonduksikan oleh tubuh	Tanita BC-418	kg/m ²	Rasio
Vitamin D3	Kalsitriol adalah prohormon yang berperan dalam homeostasis kalsium dan fosfor.	-	µg	Nominal

4.7 Waktu

Penelitian dilakukan di ruang Poliklinik Geriatri RS DR Moewardi.

Waktu pelaksanaan penelitian yaitu mulai 1 Januari 2018 atau sampai jumlah sampel terpenuhi dengan jadwal penelitian sebagai berikut.

Bulan ke	1				2				3					4				5					6				7			
Minggu ke	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4
Persiapan: mengumpulkan kepustakaan, perijinan, alat dan bahan penelitian																														
Pelaksanaan penelitian dan pengumpulan data di poli geriatri RS dr. Moewardi Surakarta																														
Analisis data dan uji statistik																														
Penyusunan tesis																														

Gambar 4.1. Jadwal penelitian

4.8 Cara Kerja

Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebanyak 30 orang secara acak dengan metode *simple random sampling* kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok uji dan kelompok kontrol masing-masing $n=15$. Proses pengambilan sampel dan membaginya menjadi dua kelompok menggunakan program komputer Open Epi versi 2.3. Selama penelitian berlangsung, regimen terapi tidak dirubah.

4.8.1 Diabetes melitus tipe 2

Diagnosis diabetes melitus tipe 2 berdasarkan adanya catatan medis mengenai diagnosis diabetes melitus tipe 2 sebelumnya, $\text{GDP} \geq 126 \text{ mg/dL}$ dan $\text{HbA1c} \geq 6,5$

4.8.2. Kekuatan genggam tangan (*hand grip strength*)

Dihitung dengan satuan kilogram dengan menggunakan *strain-gauged dynamometer* (Takei TKK 5401, Takei Scientific Instruments Co. Ltd., Japan). Partisipan diminta untuk mengerahkan kekuatan maksimal pada alat dalam posisi berdiri. Kekuatan genggam dihitung dua kali pada setiap tangan bergantian pada kedua tangan. Skor kekuatan genggam didapatkan dari rata-rata skor tertinggi dari kedua tangan (NHANES 2011).

4.8.3. BIA (*Bioelectrical Impedence Analysis*)

BIA menggunakan Tanita BC-418, Tanita Corp., Tokyo, Japan dengan frekuensi tinggi yang konstan (50

kHz, 500 mA) dan sistem elektroda dengan 8 kontak yang didesain untuk menghitung komposisi seluruh tubuh secara segmental, termasuk setiap lengan, tungkai dan badan. Massa lemak (*fat mass* (FM)), massa bebas lemak (*fat-free mass* (FFM)), memprediksi massa otot dari fraksi appendikular, dan massa otot skelet appendikular (*appendicular skeletal muscle mass* (ASM)), yang bisa di estimasi dengan menjumlahkan tiap segmen (Pietrobelli et al. 2004).

4.8.4. Menghitung massa otot skelet

Hitung total massa otot skelet (*Total skeletal muscle* (TSM)) berdasarkan penelitian di Taiwan (Chien, Huang, Wu 2008) dengan persamaan :

$$\text{TSM (kg)} = [0.401 \times (\text{height}^2/\text{resistensi}) + 3.825 \times \text{jenis kelamin} - 0.071 \times \text{usia} + 5.102]$$

Keterangan :

Tinggi = dalam cm ; Resistensi = dalam ohms; Laki-laki = 1

Perempuan = 0; Usia = dalam tahun

Ketiga indeks mayor yang disebut SMI berdasarkan proporsi massa otot skelet pada berat badan total :

$$\text{ASM/ massa tubuh} \times 100 \text{ (Janssen 2002).}$$

Nilai ketiga indeks mayor bisa didapatkan pada alat BIA.

4.8.5. Pemberian suplementasi vitamin D3

4.8.5.1 Perlakuan:

- a. Kelompok uji : Vitamin D 1200 IU/hari, diminum 3x400 IU setelah makan dan selama 30 hari
- b. Kelompok kontrol : Terapi DM Tipe 2 tanpa pemberian Vitamin D

4.8.5.2 Monitoring:

- a. Dilakukan monitoring tiap dua minggu untuk mengetahui efek samping yang timbul dengan wawancara dan pemeriksaan fisik. Dicari adanya *fatigue*, mual, muntah dan kelemahan serta keluhan lain terkait efek samping pemakaian vitamin D.
- b. Bila ada indikasi akan dilanjutkan dengan pemeriksaan laboratorium seperti serum vitamin D.
- c. Dilakukan penghitungan jumlah obat tiap kali kontrol, dikatakan patuh bila jumlah obat yang minum 90 - 110 %. (Krysiak *et al*, 2010)
- d. Selama perlakuan, subyek akan dieksklusi bila terdapat salah satu dari berikut ini; kepatuhan minum obat <80% atau >120%, efek samping

serius dari obat yang diteliti dan masuk rumah sakit.

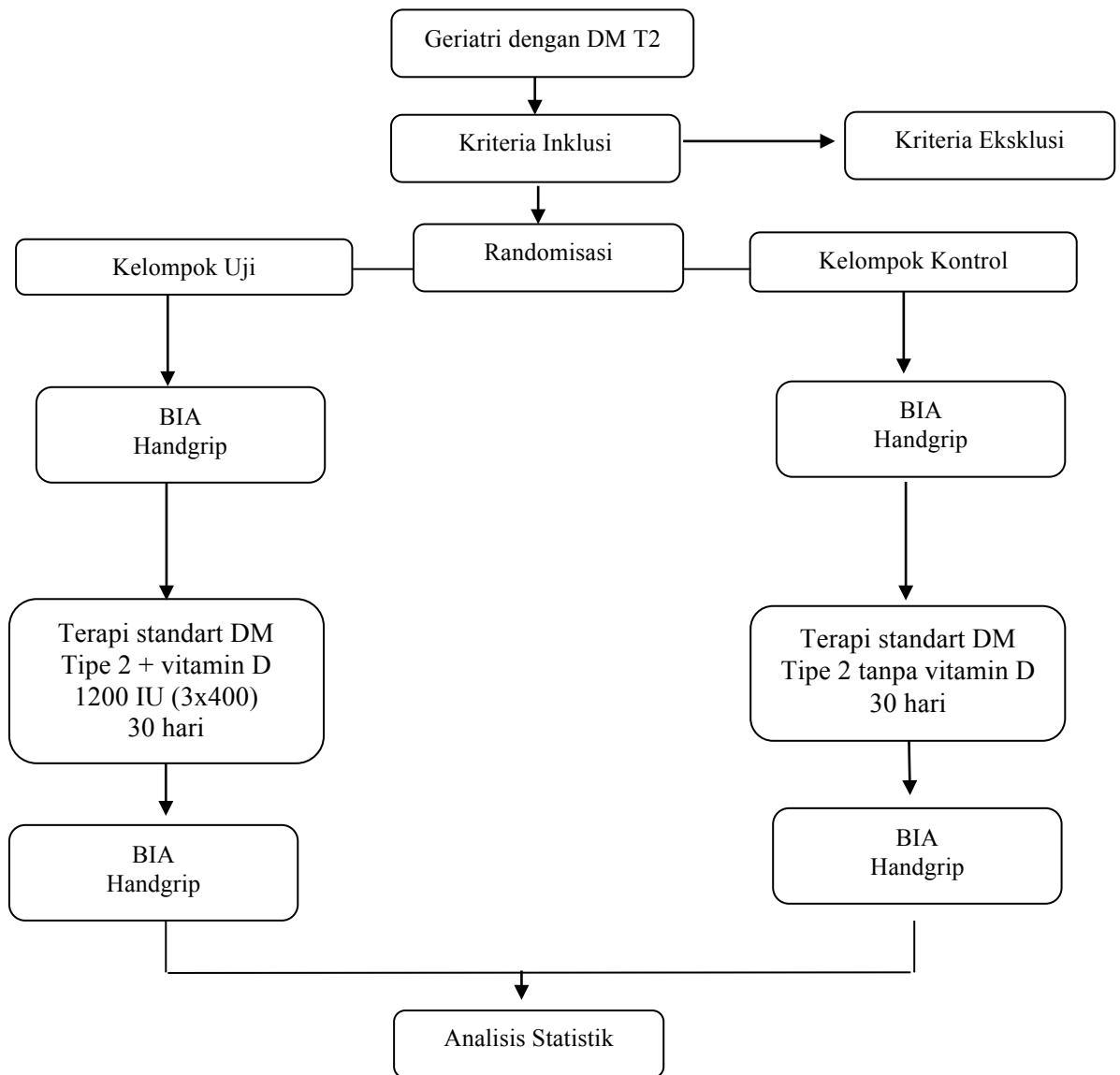
4.8.5.3 Tindakan bila ada efek samping:

- a. Penanganan efek samping (gatal-gatal, sulit bernafas, wajah/lidah/mulut bengkak, sembelit, nyeri dada, atau tenggorokan) sesuai indikasi.
- b. Melaporkan kejadian tersebut ke Komisi Etik .

4.9 Teknik Analisis Data

Data disajikan dalam bentuk $\text{mean} \pm \text{SD}$ kemudian dianalisis menggunakan SPSS 17 for windows dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Digunakan uji beda mean. Untuk mengetahui beda mean antara kelompok perlakuan dan kontrol sebelum dan sesudah perlakuan digunakan uji t sampel independen bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji mann whitney). Untuk mengetahui beda mean antara sebelum dengan sesudah perlakuan dalam satu kelompok digunakan uji t sampel berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji wilcoxon) (Dahlan, 2013).

4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur penelitian

4.11. Etik penelitian

Penelitian ini dilakukan pada subyek manusia dengan menggunakan persyaratan kelaikan etik oleh Komisi Etik Penelitian kesehatan RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan *informed consent* terlampir

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Objek Penelitian

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh suplementasi vitamin D terhadap Indeks BIA dan Handgrip pada Pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2. Obyek penelitian berjumlah 30 orang dibagi dalam dua kelompok sampel yaitu kelompok sampel perlakuan yang diberi suplemen Vitamin D dan kelompok sampel kontrol yang tidak diberi suplemen vitamin D. Objek penelitian pada kelompok sampel kontrol ini diberikan plasebo. Masing-masing kelompok yaitu kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol berjumlah 15 orang.

Sebelum melakukan analisis lebih lanjut, lebih dahulu dijelaskan karakteristik objek penelitian untuk masing-masing kelompok sampel. Selain deskripsi singkat tentang karakteristik objek penelitian, sekaligus dilihat sejauh mana tingkat homogenitas karakteristik obyek penelitian itu berdasarkan kelompok sampel. Karakteristik penelitian yang berupa variabel kualitatif, uji homogenitas dilakukan menggunakan uji *Chi Square*. Karakteristik penelitian yang berupa variabel-variabel kuantitatif, uji homogenitas dilakukan menggunakan uji beda 2 mean dimana jenis ujinya didasarkan pada distribusi data variabel karakteristik itu. Jika distribusi data variabel bersifat normal, maka uji beda 2 mean menggunakan jenis analisis statistik parametrik yaitu uji t untuk beda 2 mean sampel independent. Namun apabila distribusi data bersifat tidak normal, maka uji beda 2 mean menggunakan jenis analisis statistik non parametrik yaitu

uji *Mann-Whitney*. Pengujian normalitas data untuk variabel kuantitatif dilakukan dengan uji *Shapiro Wilk*.

Variabel-variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, pendidikan, *caregiver* (status bertempat tinggal), dan jenis-jenis penyakit yang menyertai (Hipertensi, Jantung, dan Osteoarthritis). Dengan demikian karena variabel-variabel karakteristik itu merupakan variabel kualitatif, uji homogenitasnya menggunakan uji *Chi Square*. Hasil uji homogenitas variabel karakteristik jenis kelamin, pendidikan, *caregiver*, dan jenis-jenis penyakit yang menyertai (Hipertensi, Jantung, dan Osteoarthritis) menunjukkan bahwa variabel-variabel itu ternyata homogen antara kelompok sampel perlakuan yang menerima pemberian vitamin D dan kelompok sampel yang tidak menerima pemberian vitamin D.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel jenis kelamin didapatkan sebesar 0,240 dengan probabilitas sebesar 0,624 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi jenis kelamin laki-laki atau perempuan antara kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang tidak menerima suplementasi Vitamin D (plasebo). Dengan kata lain proporsi jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kelompok yang menerima suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah sama atau homogen.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien laki-laki hanya sebesar 20,0 persen dan selebihnya proporsi pasien perempuan yaitu sebesar 80,0 persen. Komposisi proporsi jenis kelamin laki-laki maupun perempuan itu pada kelompok kontrol tidak sama persis

dengan kelompok perlakuan, dimana proporsi laki-laki adalah sebesar 13,3 persen dan proporsi perempuan sebesar 86,7 persen.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel Caregiver (status bertempat tinggal pasien) didapatkan sebesar 0,267 dengan probabilitas sebesar 0,875 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi status bertempat tinggal pasien antara kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol. Dengan kata lain proporsi status pasien yang bertempat tinggal sendiri, atau bersama istri/ suami, ataupun bersama anak/ cucu/ keluarga pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah cenderung sama atau homogen.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien yang bertempat tinggal sendiri adalah sebesar 20,0 persen, bersama istri/ suami sebesar 33,3 persen dan selebihnya proporsi pasien yang bertempat tinggal bersama anak/ cucu/ keluarga yaitu sebesar 46,7 persen. Komposisi proporsi pasien pada kelompok kontrol menurut status tempat tinggal sedikit berbeda dengan kelompok perlakuan, dimana pasien yang bertempat tinggal sendirian mencapai 13,3 persen; kemudian yang bertempat tinggal bersama istri/ suami sebesar 33,3 persen dan selebihnya pasien yang bertempat tinggal bersama anak/ cucu/ keluarga yang lain sebesar 53,3 persen.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel Pendidikan didapatkan sebesar 2,286 dengan probabilitas sebesar 0,319 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi tingkat pendidikan pasien antara kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol. Dengan kata lain proporsi status pasien yang berpendidikan dasar, menengah, dan tinggi pada

kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah cenderung sama atau homogen.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien yang berpendidikan dasar adalah sebesar 46,7 persen dan yang berpendidikan menengah sebesar 40,0 persen, kemudian selebihnya berpendidikan tinggi yaitu sebesar 13,3 persen. Komposisi proporsi pasien pada kelompok kontrol menurut tingkat pendidikan sedikit berbeda dengan kelompok perlakuan, dimana pasien yang berpendidikan dasar mencapai 46,7 persen dan yang berpendidikan menengah mencapai 20,0 persen kemudian selebihnya pasien yang berpendidikan tinggi yaitu sebesar 33,3 persen.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel Penyakit Lain Pasien untuk penyakit HT didapatkan sebesar 0,136 dengan probabilitas sebesar 0,713 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi keberadaan penyakit Hipertensi pada pasien antara kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol. Dengan kata lain proporsi penyakit Hipertensi pasien yang positif dan negatif pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah cenderung sama atau homogen.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien yang positif Hipertensi sebesar 53,3 persen dan selebihnya yaitu sebesar 46,7 persen negatif. Komposisi proporsi pasien pada kelompok kontrol menurut keberadaan penyakit HT sedikit berbeda dengan kelompok perlakuan, dimana pasien yang positif HT mencapai 60,0 persen dan selebihnya yaitu sebesar 40,0 persen negatif.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel Penyakit Lain Pasien untuk penyakit Jantung didapatkan sebesar 0,001 dengan probabilitas sebesar 1,00 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi keberadaan penyakit Jantung pada pasien antara kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol. Dengan kata lain proporsi penyakit Jantung pasien yang positif dan negatif pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah cenderung sama atau homogen. Bahkan komposisi keberadaan penyakit Jantung antar kedua kelompok sampel tersebut yaitu kelompok perlakuan dan kontrol persis sama.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien yang positif Jantung sebesar 46,7 persen dan selebihnya yaitu sebesar 53,3 persen negatif. Komposisi proporsi pasien pada kelompok kontrol menurut keberadaan penyakit Jantung persis sama dengan kelompok perlakuan, dimana pasien yang positif Jantung mencapai 46,7 persen dan selebihnya yaitu sebesar 53,3 persen negatif.

Nilai chi kuadrat uji homogenitas variabel Penyakit Lain Pasien untuk penyakit Osteoarthritis didapatkan sebesar 0,600 dengan probabilitas sebesar 0,439 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan proporsi keberadaan penyakit Osteoarthritis ada pasien antara kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol. Dengan kata lain proporsi penyakit Osteoarthritis pasien yang positif dan negatif pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan yang tidak menerima suplementasi Vitamin D adalah cenderung sama atau homogen.

Pada kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D proporsi pasien yang positif Osteoarthritis sebesar 40,0 persen dan selebihnya yaitu sebesar 60,0 persen negatif. Komposisi proporsi pasien pada kelompok kontrol menurut keberadaan penyakit Osteoarthritis sedikit berbeda dengan kelompok perlakuan, dimana pasien yang positif Osteoarthritis mencapai 26,7 persen dan selebihnya yaitu sebesar 73,3 persen negatif.

Berdasarkan hasil uji homogenitas variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan menggunakan analisis chi kuadrat tersebut dapat ditegaskan bahwa semua variabel karakteristik kualitatif pasien yaitu Jenis Kelamin, Caregiver (Status Bertempat Tinggal), Pendidikan, dan Penyakit Lain Pasien (Hipertensi, Jantung, Osteoarthritis) memiliki komposisi proporsi yang sama atau tidak berbeda antara kelompok perlakuan yang mendapat pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol.

Hasil pengujian homogenitas atas variabel karakteristik kualitatif yang sudah dijelaskan diatas itu dapat diringkas dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 5.1.

Perbandingan Jenis Kelamin, *Caregiver*, Pendidikan dan Penyakit Lain Pasien (Hipertensi, Jantung, Osteoarthritis) Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Variabel	Klp Perlakuan		Klp Kontrol		<i>Uji Chi Square</i>	
	n	%	n	%	X ²	P value
Jenis Kelamin						
a. Laki-laki	3	20,0	2	16,7	0,240	0,624

b. Perempuan	12	80,0	13	83,3		
Caregiver						
a. Sendiri	10	90,9	8	72,7	1,222	0,269
b. Istri/Suami	1	9,1	3	27,3		
c. Anak/Cucu/Kel Lain						
Pendidikan						
a. Dasar	7	46,7	7	46,7	2,286	0,319
b. Menengah	6	40,0	3	20,0		
c. Tinggi	2	13,3	5	33,3		
Penyakit Lain Hipertensi						
a. Positif	8	53,3	9	60,0	0,136	0,713
b. Negatif	7	46,7	6	40,0		
Penyakit Lain Jantung						
a. Positif	7	46,7	7	46,7	C	1,000
b. Negatif	8	53,3	8	53,3		
Penyakit Lain OA						
a. Positif	6	40,0	4	26,7	0,600	0,439
b. Negatif	9	60,0	11	73,3		

Selain Jenis Kelamin, *Caregiver*, Pendidikan dan Penyakit Lain Pasien (Hipertensi, Jantung, Osteoarthritis) sebagai karakteristik sampel yang bersifat kualitatif, pengujian homogenitas juga dilakukan terhadap variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif yaitu karakteristik demografis umur dan karakteristik klinis yang meliputi IMT, *Up & Go Test*, dan Jumlah Penyakit. Sebelum

dilakukan pengujian homogenitas atas variabel-variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif tersebut lebih dahulu dilakukan pengujian normalitas data variabel karakteristik tersebut. Setelah masing-masing variabel diuji normalitas datanya, kemudian dilanjutkan uji homogenitas variabel itu pada kelompok sampel perlakuan yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang tidak menerima pemberian suplementasi Vitamin D dengan uji beda 2 (dua) mean (rata-rata). Hasil pengujian normalitas data didapatkan bahwa variabel karakteristik yang memiliki distribusi data yang bersifat normal adalah Umur, IMT, dan Jumlah Penyakit. Maka pengujian homogenitas atas variabel-variabel tersebut dapat digunakan uji beda 2 (dua) mean uji t untuk sampel independent (tidak berhubungan). Selebihnya yaitu variabel *Up & Go Test* memiliki distribusi data yang tidak normal, sehingga pengujian homogenitas atas variabel tersebut dapat menggunakan uji *Mann Whitney*.

Berdasarkan deskripsi dan hasil pengujian homogenitas variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif tersebut di atas didapatkan bahwa semua variabel karakteristik bersifat homogen karena perbedaan rata-rata variabel-variabel karakteristik tersebut pada dua kelompok sampel perlakuan yaitu kelompok yang menerima pemberian suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang menerima pemberian plasebo tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ($p > 0,05$). Dengan demikian variabel-variabel karakteristik Umur, IMT, dan Jumlah Penyakit yang diuji menggunakan uji beda dua mean uji t untuk sampel independent, dan variabel *Up & Go Test* yang diuji dengan menggunakan uji *Mann Whitney* semuanya bersifat homogen.

Deskripsi dan Hasil Pengujian Homogenitas variabel karakteristik demografis dan klinis dalam penelitian ini dapat disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 5.2.

Pengujian Homogenitas Variabel Karakteristik Demografis dan Klinis yang Bersifat Kuantitatif pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.

Variabel	Klp Perlakuan		Kelompok Kontrol		Uji Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Umur	68,80	3,55	68,33	4,19	t = 0,329	0,744
IMT	25,11	3,22	26,20	3,49	t = -0,892	0,380
Up & Go Test	0,33	0,28	0,27	0,04	Z = -1,555	0,126
Jumlah Penyakit	2,33	1,23	2,33	1,05	t = 0,001	1,000

Dengan demikian untuk selanjutnya analisis penelitian ini dapat dilanjutkan pada pengujian variabel utama yaitu menguji pengaruh pemberian suplementasi Vitamin D terhadap variabel utama Indeks BIA dan Handgrip.

5.2. Pengujian Variabel Utama

Pembuktian hipotesis ada perbedaan pengaruh pemberian suplementasi Vitamin D terhadap Indeks BIA dan Handgrip dilakukan dengan tiga cara, yaitu:

1. Menguji beda 2 mean variabel Indeks BIA dan Handgrip antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk masing-masing kondisi sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D dengan uji beda 2 mean sampel

independen. Dengan langkah ini diharapkan pada kondisi setelah pemberian suplementasi Vitamin D akan terjadi perbedaan mean yang signifikan antara kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang plasebo, sedangkan pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D tidak terjadi perbedaan mean kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang menerima plasebo, karena kondisi ini sama-sama belum diberikan suplementasi Vitamin D.

2. Menguji beda 2 (dua) mean Indeks BIA dan Handgrip sebelum dan sesudah dilakukan pemberian suplementasi Vitamin D untuk masing-masing kelompok sampel dengan uji beda 2 (dua) mean untuk sampel berpasangan. Dengan langkah ini diharapkan pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D akan terjadi perbedaan yang signifikan, sedangkan pada kelompok kontrol yang menerima plasebo tidak terjadi perbedaan yang meyakinkan (signifikan).
3. Menguji beda 2 mean variabel perubahan Indeks BIA (delta-bia) dan perubahan Handgrip (delta-handgrip) dengan uji beda 2 mean untuk sampel independent. Dengan langkah ini diharapkan ada perbedaan signifikan beda 2 mean kedua variabel perubahan tersebut (delta-bia dan delta-handgrip) antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, karena kelompok perlakuan diharapkan mengalami perubahan meyakinkan setelah perlakuan pemberian suplementasi Vitamin D sedangkan kelompok kontrol tidak mengalami perubahan yang signifikan setelah menerima pemberian plasebo.

Sebelum dilakukan pengujian beda 2 mean itu, terlebih dahulu juga dilakukan pengujian normalitas data variabel utama untuk memastikan jenis uji statistik yang akan digunakan untuk pengujian beda 2 mean dimaksud.

Langkah Pertama, variable Indeks BIA pada kelompok perlakuan pada kondisi sebelum perlakuan berdistribusi tidak normal namun pada kelompok kontrol berdistribusi normal. Setelah dilakukan pengujian normalitas variabel Indeks BIA pada seluruh sampel (kelompok perlakuan dan kelompok kontrol) didapatkan bahwa variabel Indeks BIA tersebut berdistribusi normal, maka uji beda 2 mean Indeks BIA kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D dan kelompok kontrol yang menerima plasebo tersebut menggunakan uji beda 2 mean uji t untuk sampel independen. Hasil pengujian beda 2 mean kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk variabel Indeks BIA pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D menunjukkan hasil pengujian yang tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ($p > 0,05$). Dengan demikian variable Indeks BIA untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D tidak berbeda secara meyakinkan atau sama.

Variabel Handgrip pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D sama-sama berdistribusi normal. Untuk itu maka uji beda 2 mean Handgrip kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tersebut menggunakan uji beda 2 mean uji t untuk sampel independen. Hasil pengujian beda 2 mean kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk variabel Handgrip pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D menunjukkan hasil pengujian yang tidak signifikan pada derajat

signifikansi 5 persen ($p > 0,05$). Dengan demikian variable Handgrip untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada kondisi sebelum pemberian suplementasi Vitamin D tidak berbeda secara meyakinkan atau sama. Perbandingan nilai rata-rata dan standar deviasi variabel Indeks BIA dan Handgrip tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 5.3.

Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol pada Kondisi Sebelum Pemberian Vitamin D

Variabel	Klp Perlakuan		Klp Kontrol		Uji Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Indeks BIA	5,34	0,28	5,26	0,06	$t = 1,068$	0,295
Handgrip	16,20	5,00	16,73	5,70	$t = -0,272$	0,787

Selanjutnya variabel Indeks BIA pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi Vitamin D pada kondisi setelah pemberian suplementasi Vitamin D berdistribusi normal, namun pada kelompok kontrol yang menerima plasebo berdistribusi tidak normal. Hasil pengujian normalitas data variabel Indeks BIA setelah perlakuan untuk semua pasien (kelompok perlakuan dan kelompok kontrol) didapatkan bahwa variabel Indeks BIA tersebut berdistribusi tidak normal, maka uji beda 2 mean variabel Indeks BIA pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sesudah pemberian suplementasi Vitamin D tersebut

menggunakan uji beda 2 mean uji Mann Whitney. Sementara variable Handgrip pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol pada kondisi sesudah pemberian suplementasi Vitamin D keduanya berdistribusi normal, maka uji beda 2 mean variabel Handgrip kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sesudah pemberian suplementasi Vitamin D tersebut menggunakan uji beda 2 mean uji t untuk sampel independent.

Tabel 5.4.

Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol pada Kondisi Sesudah Pemberian Suplementasi Vitamin D.

Variabel	Klp Perlakuan		Klp Kontrol		Uji Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Indeks BIA	5,65	0,30	5,24	0,09	Z = -3,442	0,001**
Handgrip	17,67	4,39	16,67	5,82	t = 0,532	0,599

Keterangan : ** Signifikan pada derajat signifikansi 1 persen.

Hasil pengujian beda 2 mean kelompok perlakuan yang menerima pemberian suplementasi vitamin D dan kelompok kontrol yang menerima pemberian plasebo untuk variabel Indeks BIA dan Handgrip pada kondisi sesudah pemberian suplementasi Vitamin D menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$). Hal itu berarti setelah pemberian suplementasi Vitamin D, pada kelompok perlakuan dan kelompok

kontrol sama-sama terjadi perbedaan kedua variabel Indeks BIA dan Handgrip secara meyakinkan (signifikan).

Dengan demikian hipotesis pertama yang menyatakan bahwa “*Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Indeks BIA pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2*”, dapat dibuktikan kebenarannya secara meyakinkan. Namun untuk hipotesis kedua yang menyatakan bahwa “*Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2*” tidak dapat dibuktikan kebenarannya secara meyakinkan.

Langkah kedua, variabel Indeks BIA sebelum pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok kontrol berdistribusi normal, namun setelah pemberian suplementasi Vitamin D berdistribusi tidak normal, maka uji beda 2 mean untuk sampel berpasangan sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D itu dapat dilakukan dengan uji beda 2 mean uji Willcoxon. Sementara variabel Handgrip sebelum maupun sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok kontrol keduanya berdistribusi normal, sehingga uji beda 2 mean untuk sampel berpasangan dapat dilakukan dengan uji t untuk sampel berpasangan.

Hasil pengujian beda 2 mean atas variabel Indeks BIA sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok kontrol menghasilkan beda yang tidak signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p > 0,05$). Sementara pengujian beda 2 mean atas variabel Handgrip sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok kontrol juga menghasilkan beda yang tidak signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p > 0,05$).

Tabel 5.5

Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip Sebelum dan Sesudah Pemberian Suplementasi Vitamin D pada Kelompok Kontrol.

Variabel	Sebelum		Sesudah		Uji t Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Indeks BIA	5,26	0,06	5,24	0,09	$Z = -1,577$	0,115
Handgrip	16,73	5,70	16,67	5,82	$t = 0,564$	0,582

Selanjutnya variabel Indeks BIA sebelum pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok perlakuan berdistribusi tidak normal, namun setelah pemberian suplementasi Vitamin D berdistribusi normal, maka uji beda 2 mean untuk sampel berpasangan sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D itu dapat dilakukan dengan uji beda 2 mean uji Willcoxon. Sementara variabel Handgrip sebelum maupun sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok perlakuan keduanya berdistribusi normal, sehingga uji beda 2 mean itu dapat dilakukan dengan uji t untuk sampel berpasangan.

Tabel 5.6.

Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip Sebelum dan Sesudah Pemberian Suplementasi Vitamin D pada Kelompok Perlakuan.

Variabel	Sebelum		Sesudah		Uji t Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Indeks BIA	5,34	0,28	5,65	0,30	Z = -3,411	0,001**
Handgrip	16,20	5,00	17,67	4,39	t = -5,358	0,001**

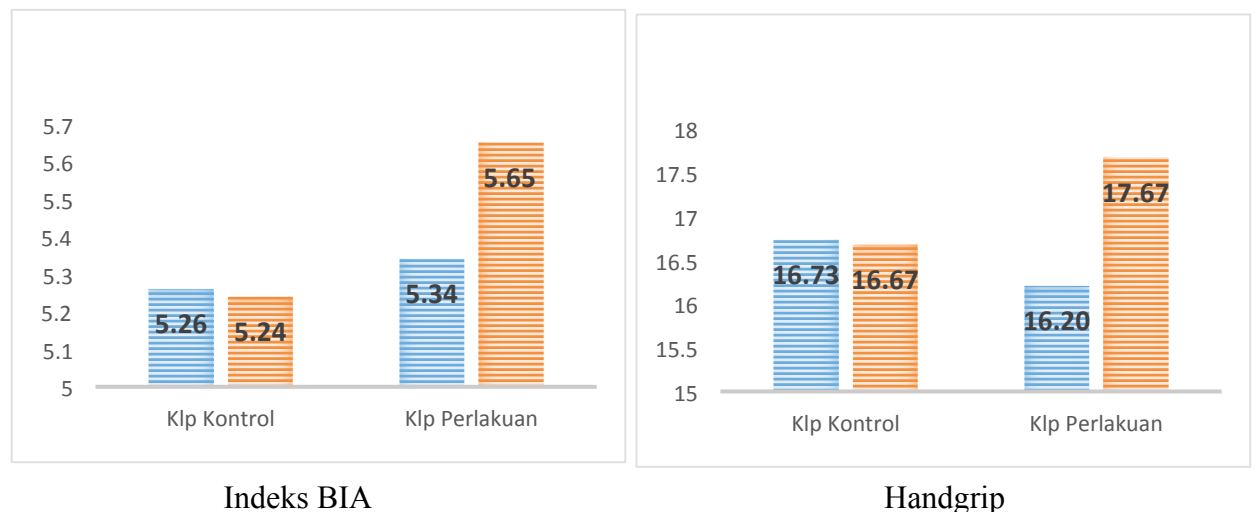
Keterangan: ** Signifikan pada Derajat Signifikansi 1 persen.

* Signifikan pada Derajat Signifikansi 5 persen.

Hasil pengujian beda 2 mean atas variabel Indeks BIA sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok perlakuan menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ($p < 0,05$). Sementara pengujian beda 2 mean atas variabel Handgrip sebelum dan sesudah pemberian suplementasi Vitamin D pada kelompok perlakuan juga menghasilkan perbedaan yang signifikan pada derajat signifikan sebesar 5 persen ($p < 0,05$).

Dengan demikian hipotesis pertama yang menyatakan bahwa “*Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Indeks BIA pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2*”, dapat dibuktikan kebenarannya secara meyakinkan. Demikian pula dengan hipotesis kedua yang menyatakan bahwa “*Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip pada*

pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2” juga dapat dibuktikan kebenarannya secara meyakinkan. Perbandingan rata-rata variabel Indeks BIA dan Handgrip sebelum dan sesudah mendapatkan pemberian suplementasi Vitamin D pada masing-masing kelompok sampel dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 4.1.

Perbandingan Indeks BIA dan Handgrip Sebelum dan Sesudah Pemberian Suplementasi Vitamin D pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Langkah Ketiga, pembuktian hipotesis pertama dan kedua itu juga dapat dilakukan dengan menggunakan pengujian atas variabel perubahan Indeks BIA (delta-bia) dan perubahan Handgrip (delta-handgrip). Variabel perubahan Indeks BIA (delta-bia) merupakan selisih Indeks BIA sebelum perlakuan pemberian Vitamin D dengan Indeks BIA sesudah perlakuan pemberian Vitamin D, sedangkan variabel perubahan kadar Handgrip (delta-handgrip) merupakan selisih Handgrip sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pemberian Vitamin D. Maka apabila rata-rata variabel perubahan (delta) itu positif menunjukkan adanya

penurunan setelah ada perlakuan, dan sebaliknya jika rata-rata variabel perubahan (delta) itu negatif berarti setelah ada perlakuan variabel itu mengalami peningkatan.

Variabel delta-bia pada kelompok kontrol memiliki data yang berdistribusi tidak normal, sementara pada kelompok perlakuan memiliki distribusi data normal. Namun pengujian normalitas data variabel delta-bia untuk seluruh sampel (kontrol dan perlakuan) didapatkan berdistribusi normal. Sehingga pengujian beda 2 mean delta-bia kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat menggunakan uji beda 2 mean uji t untuk sampel independent. Variabel delta-handgrip pada kelompok kontrol dan perlakuan memiliki data berdistribusi tidak normal sehingga uji beda 2 mean variabel delta-handgrip kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat menggunakan uji beda 2 mean uji Mann Whitney.

Hasil perhitungan uji beda 2 mean dengan uji t untuk sampel independen antar variabel delta-bia dan delta-handgrip menunjukkan bahwa kedua variabel perubahan itu (delta-bia dan delta_handgrip) berbeda secara meyakinkan pada derajat signifikansi 5 persen ($p < 0,05$). Sehingga hipotesis pertama yang menyatakan bahwa : *“Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Indeks BIA pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2”*, dapat dibuktikan kebenarannya. Demikian pula hipotesis yang kedua yang menyatakan bahwa: *“Ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2”* juga dapat dibuktikan kebenarannya.

Tabel 5.7.

Perbandingan Delta-bia dan Delta-handgrip pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Variabel	Klp Perlakuan		Klp Kontrol		Uji Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
Delta-bia	-0,31	0,21	0,03	0,08	t = -5,846	0,001**
Delta-handgrip	-1,47	1,06	0,07	0,46	Z = -4,206	0,001**

Keterangan : * Signifikan pada Derajat Signifikansi 5 persen.

** Signifikan pada Derajat Signifikansi 1 persen.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pendekatan Prinsip Ontologi

Proses menua menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada otot skelet terutama pada 40 tahun pertama. Hubungan antara perubahan komposisi tubuh berdasarkan kelainan metabolik yang mendasari, misalnya resistensi insulin, DM Tipe 2, hipertensi, dan hiperlipidemia. Insulin dan asam amino meningkatkan biogenesis mitokondria otot dan sintesis protein mitokondria. Insulin yang terinduksi akan meningkat di mitokondria otot selain itu produksi ATP akan tidak efektif pada penderita DM tipe 2 dengan resistensi insulin. Pada usia lanjut, ada suatu hubungan antara peningkatan biogenesis mitokondria pada otot dan sensitivitas insulin setelah latihan. Hal ini mencerminkan kondisi disfungsi mitokondria mengakibatkan resistensi insulin. Perubahan struktural dan fungsional berhubungan proses penuaan dan sering ditemukan pada usia lanjut. (Doherty *et al*, 1993).

Dengan bertambahnya usia akan menyebabkan kerusakan saraf yang bersifat ireversibel. (Malafarina *et al.*, 2012). Degenerasi pada saraf yang diketahui berkaitan dengan usia kemungkinan dapat mempengaruhi kinerja pada otot. Sistem saraf, korteks motor, sumsum tulang belakang, saraf perifer, dan *neuromuscular junction* akan mengalami perubahan yang disebabkan oleh usia. Pada sumsum tulang belakang akan didapat

adanya penurunan substansi jumlah saraf-saraf motor *alpha*, dan adanya ketidakmampuan saraf motor untuk memenuhi nutrisi saraf. Beberapa laporan menyebutkan bahwa usia juga

menyebabkan hilangnya serat pada otot perifer dan perubahan selubung myelin pada saraf. Usia juga akan menyebabkan adanya beberapa perubahan pada *neuromuscular junction*, adanya peningkatan area terminal dan penurunan sinap dari vesikel-vesikel. (Lang et al., 2010). Temuan ini berdasarkan adanya perubahan konsistensi morfologi otot yang terjadi secara bersamaan dengan proses neuropati kronis yang memiliki peran penting dalam menurunkan serat otot dan massa otot. (Doherty et al, 1993). Adanya ketidakseimbangan yang terjadi pada otot skelet dapat menyebabkan gangguan pada laju sintesis dan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan berat pada otot. (Boirie 2009).

Pada usia tua, sintesis protein pada otot skelet akan resisten terhadap aksi anabolik dari insulin. (Rasmussen et al., 2006). Resistensi insulin yang disebabkan oleh penuaan akan menyebabkan terjadinya sarkopenia. (Sayer et al., 2007). Diabetes tipe 2 juga diketahui akan meningkatkan resiko sarkopenia yang dapat menyebabkan terjadinya disabilitas fisik dan gangguan metabolik pada pasien usia tua dengan Diabetes tipe 2. (Kim et al., 2010).

Pada otot skelet manusia terdiri oleh 2 macam serat. Tipe serat otot skelet I lebih sering dikenal dengan serat otot yang tahan lelah, serat otot ini memiliki ciri khas penyimpanan mitokondria, kapiler dan isi mioglobin dalam kapasitas besar. Sedangkan tipe serat otot skelet II lebih sering

dikenal dengan serat otot respon cepat, serat otot ini memiliki ciri khas potensi untuk glikolitik tinggi, kapasitas oksidatif yang rendah, dan serat otot tipe II ini memiliki respon lebih cepat dibandingkan serat otot tipe I. Kedua tipe serat otot ini didapati pada hampir seluruh otot manusia, kecuali otot bagian postural hanya terdapat tipe serat otot I. Kekuatan pada aktivitas yang pelan dan bersifat minim sebagian besar menggunakan serat otot tipe I, sedangkan kekuatan pada aktivitas yang tinggi menggunakan kedua tipe serat otot. Seiring dengan pertambahan usia akan terjadi atrofi terutama pada serat otot tipe II. (Evan et al., 2013).

Vitamin D merupakan salah satu komponen nutrisi esensial yang mempunyai metabolisme dan efek fisiologi yang unik jika dibandingkan dengan vitamin lain. Faktanya, vitamin D ini lebih tepat digolongkan sebagai hormon (van der Wielen 1995; Bischoff-Ferrari 2005; Houston 2005; Shardell 2009; Visser 2003). Orang usia lanjut berisiko mengalami defisiensi vitamin D mendapatkan prevalensi defisiensi vitamin D pada usia lanjut sebesar 35,1%. Rendahnya kadar vitamin D memiliki risiko 4 kali lipat untuk menjadi *frailty*. Suplementasi vitamin D pada usia lanjut dengan defisiensi vitamin D bermanfaat untuk mencegah sarkopenia, penurunan status fungsional, dan risiko jatuh (Setiati et al. 2007)

Salah satu jaringan target jaringan adalah otot. Telah dibuktikan dalam penelitian bahwa kadar 25-OH-vitamin D yang rendah dan kadar hormon paratiroid yang tinggi terkait dengan risiko sarkopenia pada usia lanjut. Sebagai tambahan, defisiensi telah dilaporkan berpengaruh

dominan pada otot-otot penyanggah tubuh (*weight-bearing muscles*) pada tungkai bawah, sehingga penting untuk keseimbangan *postural* dan berjalan, dan korelasi signifikan antara kadar pada serum dan kejadian jatuh. Diperkirakan bahwa konsumsi 1200 IU sehari sudah mencukupi kebutuhan terutama pada pasien geriatri dan semua jenis kelamin (Setiati *et al.* 2007).

BIA merupakan teknik portabel dan sederhana, mudah diterima oleh pasien dan mudah dilakukan di bangsal rawat inap. BIA melibatkan dialirkannya arus listrik AC berdaya rendah ke dalam tubuh. Saat arus listrik dikonduksikan oleh cairan dalam tubuh impedansi akan berbanding terbalik sehubungan dengan total cairan dalam tubuh selanjutnya bisa menghitung total massa otot yang merupakan jaringan yang paling kaya akan cairan dalam tubuh (Jansen *et al.* 1998 & 2000).

Kekuatan genggam tangan (*handgrip*). Pengukuran kekuatan genggam tangan merupakan elemen penting untuk diikuti orang selama pertumbuhan, penuaan, cedera, rehabilitasi, pelatihan atau uji coba terapeutik. Pengukurannya dilakukan dengan menggunakan dinamometer, yang memperkirakan kekuatan otot yang terutama dihasilkan oleh otot fleksor tangan dan lengan bawah. Berbagai jenis *dynamometers* tersedia, dengan alat semacam itu tergolong hidrolik, pneumatik, mekanik dan elastis. Pada penelitian ini akan menggunakan alat pengukuran genggam tangan yang bersifat mekanik. Pasien akan diminta untuk menggenggam alat pengukur genggam tangan dengan menggunakan salah satu tangan

yang dianggap paling kuat, setelah digenggam kemudian digenggam sekuat tenaga (Hogrel, 2015).

Sehingga diharapkan pasien geriatri dengan DM Tipe 2 akan perbaikan indeks BIA dan *handgrip* setelah diberikan vitamin D.

6.2 Pendekatan Prinsip Epistemologi

1. Pengaruh pemberian Vitamin D terhadap indeks BIA pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Pembuktian hipotesa pertama yang menyatakan bahwa apakah ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Indeks BIA pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2, dapat dibuktikan kebenarannya secara meyakinkan dengan didapatkan hasil yang signifikan. Hal ini sesuai dan mendukung penelitian dengan diberikan suplementasi Vitamin D dapat meningkatkan massa otot dengan adanya perbaikan pada indeks BIA (Moreira-Pfrimer et al. 2009). Penelitian lain (Dhesi et al 2014) juga ditemukan adanya peningkatan massa otot setelah mengkonsumsi Vitamin D. Pada 242 orang lanjut usia dengan pemberian 500 mg kalsium atau 500 mg kalsium ditambah 400 IU *cholecalciferol* saat sarapan dan makan malam untuk satu tahun dan akan menghasilkan perubahan yang signifikan untuk kekuatan otot, meningkatkan waktu *up-n-go* tes, dan memperbaiki keseimbangan tubuh dan resiko jatuh, mengamati peningkatan kekuatan otot pada usia lanjut

setelah mengkonsumsi suplementasi kalsium dan *cholecalciferol*, independen dari aktivitas fisik (Pfeifer *et al.*, 2009). Dengan demikian diperkirakan bahwa konsumsi 700-1200 IU sehari sudah mencukupi kebutuhan terutama pada pasien geriatri dan semua jenis kelamin. (Moreira-Pfrimer *et al.*, 2009)

2. Pengaruh pemberian Vitamin D terhadap *handgrip* pada pasien geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2.

Pembuktian hipotesa yang kedua yang menyatakan bahwa: apakah ada pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Handgrip pada pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2 juga dapat dibuktikan kebenarannya dengan didapatkan hasil yang signifikan hal ini didukung dengan penelitian 35 pasien dengan konsumsi vitamin D didapatkan peningkatan handgrip (Daniel Antonio de Luis *et al.*, 2015)

6.3 Pendekatan Prinsip Aksiologi

Berdasar prinsip aksiologi, secara keseluruhan manfaat hasil penelitian ini adalah terdapatnya pengaruh vitamin D pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2 dengan adanya peningkatan indeks BIA dan *handgrip* yang ditemui setelah pasien mengkonsumsi vitamin D secara oral. Pada pasien geriatri yang diperberat dengan DM Tipe 2 akan mengalami penurunan massa otot dan kemudian menjadi lemah dikarenakan adanya defisiensi vitamin D yang akan mengakibatkan pasien geriatri mudah jatuh (Abiri *et al.* 2017)

6.4 Nilai Kebaharuan Penelitian

Nilai-nilai kebaruan dari penelitian ini adalah :

- A. Solusi baru. Kerangka konsep dan hasil penelitian ini merupakan solusi baru bahwa pada pasien geriatri dapat dilakukan pengtesan indeks BIA dan *handgrip* yang memiliki manfaat untuk mengetahui adanya penurunan massa otot dan kekuatan genggaman. Dan pada pasien geriatri dapat diberikan vitamin D secara teratur dan sesuai kebutuhan untuk memhambat penurunan massa otot dan kekuatan genggaman.
- B. Strategi baru. Hasil penelitian ini akan memberikan informasi adanya perbaikan massa otot dan kekuatan genggaman pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2 dengan adanya peningkatan indeks BIA dan *handgrip* setelah konsumsi vitamin D secara teratur.
- C. Perspektif baru. Hasil ini dapat digunakan, dikembangkan lebih lanjut dalam mengetahui lebih lanjut manfaat vitamin D pada pasien geriatri.
- D. Kondisi baru. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian vitamin D pada indeks BIA dan *handgrip* pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2

6.5 Keterbatasan Penelitian

1. Karakteristik sampel penelitian relatif homogen dalam hal ras dan etnis, berpotensi membatasi generalisasi atau validitas temuan eksternal namun meningkatkan validitas internal.
2. Ukuran populasi memberi kekuatan tambahan pada validitas internal.
3. Waktu pengambilan sampel.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Adanya peningkatan indeks BIA dan *handgrip* setelah pemberian vitamin D yang menunjukkan adanya peningkatan kekuatan genggam dan massa otot.
2. Adanya manfaat suplementasi vitamin D terhadap pasien geriatri dengan DM Tipe 2, yang diharapkan mampu meningkatkan kualitas hidup geriatri.

7.2 Saran

Dari penelitian ini kami memberikan saran :

1. Waktu penelitian perlu diperpanjang untuk mengetahui seberapa jauh dalam meningkatkan kekuatan massa otot dan kekuatan genggam tangan.
2. Jumlah sampel penelitian yang perlu ditambah

DAFTAR PUSTAKA

- Abikusno, N. 2007. Papers in Population Aging No. 3. Older population in Indonesia : Trends Issues and Policy Responses. UNFPA Indonesia and country Technical Services Team for East and South-East Asia, Bangkok 1988-1994. *Diab Care*. 1998;21(4):518-24.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069–1078.
- Anderson RL, Ternes SB, Strand KA, Rowling MJ. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am. J. Physiol. -Endocrinol. Metab.* 2010;299(6):E959–E967.
- Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB 2007 Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 26:551–554
- Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB 2007 Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 26:551–554
- Arroyo C, Hu FB, Ryan LM. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27(1):129–133
- Autier P, Gandini S 2007 Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 167:1730–1737
- Barton M, Haudenschild CC, d'Uscio L, Shaw S, Munter K, Luscher TF. Endothelin ETA receptor blockade restores NO mediated endothelial function and inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E- deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 14367–72.
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinemia in elderly men. *Diabetol*. 1997;40(7):870

- Bell RA, Smith SL, Arcury TA, Snively BM, Stafford JM, Quandt SA. Prevalence and correlates of depressive symptoms among rural older African Americans, Native Americans, and whites with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4):823–829
- Bertone-Johnson ER 2009 Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 67: 481–492
- Bischoff-Ferrari HA WW. Fracture prevention with vitamin d supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257–2264.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B 2005 Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293:2257–2264
- Bischoff MI, Kriegsman DM, Deeg DJ, Beekman AT, van Tilburg W. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(2):187–194.
- Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM. 2000. LDL Cholesterol Upregulates Synthesis of Asymmetrical Dimethylarginine in Human Endothelial Cells: Involvement of S-Adenosylmethionine-Dependent Methyltransferase. *Circ Res* 87: 99-105
- Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezae S. 2011. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 20(11):1155-60
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2003;57(4):258-61.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetol*. 1995;38(10):1239-45.
- Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2004; 176: 117–23 .

- Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, *et al.* Projection of Diabetes Burden through 2050: Impact of Changing Demography and Disease Prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001; 24(11): 1936–1940
- Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin. Nutr.* 2013;in press. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561413000472> [Accessed June7, 2013].
- Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1063–1067.
- Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vink AI, Nesto RW, Boulton AJM. 2011. Complication of diabetes mellitus. In: Shlomo M, Hardin RW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p.1462-79.
- Brownlee M. 2005. The Pathology of Diabetic Complications- A Unifying mechanism. *Diabetes* 24:1615-25
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *J Nature*. 2001; 414:813-19
- Bruce DG, Casey GP, Grange V. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle cognition in diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(1):59–67.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, *et al.* 2004. Lipoprotein Management in Patient with Cardiometabolic Risk. *Journal of the American College of Cardiology* vol 51(15) : 1512-24
- Calcutt NA, Cooper ME, Kern TS, Schmidt AM. 2009. Therapies for hyperglycaemia - induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.*; 8:417–29
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1710S–6S.

- Candido R, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. The pathogenesis of macrovascular complications including atherosclerosis in diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. Textbook of Diabetes, 4 th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.p.637-49
- Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Heather B. Del Valle, Editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011.
- Ceriello A danMoitz E. 2004. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism underlying Insulin Resistance, Diabetes and cardiovascular disease? The Common Soil hypothesis revisited. *ArteriosclerRhombVascBiol*24: 816-23
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: the in CHIANTI Study. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2004; 59(3): 242–248
- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1129-33
- Chau D& Edelman S. Clinical management of diabetes in the elderly. 2001.*Clin Diab*.;19:172-5.
- Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S 2009 Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. *Curr Psychiatry Rep* 11:12–19
- Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S 2009 Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. *Curr Psychiatry Rep* 11:12–19
- Cherniak EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S 2008 HypovitaminosisDin the elderly: from bone to brain. *J Nutr Health Aging* 12:366–373
- Chien M-Y, Huang T-Y, Wu Y-T. Prevalence of sarcopenia estimated using bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1710-15

- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820-5.
- Chodzko-Zajko, Ringel, Miller R. Biology of aging and longevity. In: Halter BJ, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, Higj KP, Asthana K, editors. *Hazzard's geriatric medicines and gerontology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Divisions; 2009
- Chonchol M, Kendrick J, Targher G. 2011. Extra-skeletal effects of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Ann Med*; 43:273-82
- Chou KL, Chi I. Prevalence of depression among elderly Chinese with diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(6):570–575.
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation*. 2003; 108:1527–32.
- De Rekeneire N, Resnick HE, Schwartz AV, *et al*. Diabetes is Associated with Subclinical Functional Limitation in Nondisabled Older Individuals: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3257–3263.
- Deluca HF dan Cantorna MT. 2001. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, vol. 15 no. 14 2579-2585
- Dharmojo B, 2006. *Teori Proses Menua*. Dalam: Boedhi-Dharmojo, Martono H (ed). *Buku Ajar Geriatri*. Ed 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI : 262-84
- Dharmojo B, 2006. *Penyakit kardiovaskuler pada usia lanjut*. Dalam: Boedhi-Dharmojo, Martono H (ed). *Buku Ajar Geriatri*. Ed 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI : p 3-13
- Drodge W. 2002. Free radical in the Physiological Control of cell Function. *Physiol Rev* 82 : 47-95
- Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19(10):1097–1102.
- Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH. 2004. Depressive symptoms, insulin resistance,

and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004; 27(12):2856–2862.

Feener EP danDzau VJ. 2006. *Pathogenesis of Cardiovascular Disease In Diabetes*. In R. Kahn, GC. Weir, GL. King, AC. Moses, RJ. Smith and AM. Jacobson (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Boston, Massachusetts, Pp 868-84

Feskens EJM, Viratnen SM, Rasanen L.1995. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 18. 1104-1112

Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, et al. Dealing with innovation and uncertainty: The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Pub Health*. 2006;96(2):252-61.

Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glukagon secretion in man. *Diabetol*. 1986;29(3):142-5.

Gloth FM III, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. 2005. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 2005;274: 1683–6.

Golden SH, Williams JE, Ford DE. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004; 27(2):429–435.

Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, *et al*. Diabetes and Physical Dis-Ability Among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2000; 23(9): 1272–1277.

Gregg EW, Engelgau MM & Narayan V. Complicationts of diabetes in elderly people. *BMJ*. 2002;325:916-7.

Grupta A, Sabatine M, Lilly LS, 2003. *Acute Coronary Syndrome*. In: Lilly LS.(ed). *Pathophysiology of Heart Disease*. The 3 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. P157-85

Guntur A, Sumarmi S, 2008. *Ciri-ciripenyakitlanjutusia*. Dalam: martonoH.hirlan, Gassem MH, Rahayu RA, Mupangati YM. *TemullmiahGeriatri Semarang* 2008.p 373-77

Guntur H. 2000. *Imunopatobiologi Sepsis danPenatalaksanaannya*. Presentasipengukuhan

guru besar FK UNS Juli 2003.

Guntur H. 2002. Peran Asam Folat sebagai vitamin dan pengobatan suportif. *PIT PAPDI*, Yogyakarta.

Guntur H. 2008. *Koagulasi Intravaskuler Diseminata*. Dalam SIRS, Sepsis dan Syok Septik. UNS Press, Surakarta, Pp 95-104.

Guyton HC dan Hall JE. 2006. Lipid Metabolism. *Guton and Hall Textbook of medical Physiology* 68:819-27

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 1998. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with type 2 Diabetes and Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine* vol 339: 229-34

Halter JB. Diabetes mellitus. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of geriatric medicine and gerontology. McGraw-Hill 2003:855-74

Hardy LR, dan Bell RA. 2004. A Epidemiological Perspective on Ttpe 2 Diabetes among Adult Maen. *Diabetes Spectrum* 17 : 208-14

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey,

Hassan GS, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Expression of urotensin - II in human coronary atherosclerosis. *Peptides*. 2005; 26:2464–72.

Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995; 17(1):129–138.

Heaney RP. 2008. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc nephrol*. 3(5): pp1535-41.

Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A, Lauretani F, Ferrucci L 2008 Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 56:785–791

- Hidayat, R., Setiati, S., Soewondo, P., 2008. The Association Between Vitamin D Deficiency and Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 123-129
- Holick MF 2004 Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80(Suppl):1678S–88S
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P. Photosynthesis of Previtamin D3 in Human Skin and the Physiologic Consequences. *Science*. 1980;210(4466):203–205.
- Holick MF. 2005. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2005;61(suppl):638S–45S.
- Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW 2008 Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 65:508–512
- Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB 2007 Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:440–446
- Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 34(Suppl 1):S265– S277
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *NEJM*. 1998; 338(13):867-73
- Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diab Care*. 2001;24:1496.
- Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. 2002. Vitamin D deficiency, muscle function, and

falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* April 2002 vol. 75 no. 4 611-615

- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889–96.
- Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K 2008 Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 264:599–609
- Judd SE dan Tangpricha V. 2011. Vitamin D therapy and cardiovascular health. *Curr Hypertens Rep* 13:187-91
- Kadowaki S, Norman AW. 1994. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion. *J Clin Invest.*;73(3):756-66.
- Kamen DL dan Tangpricha V. 2010. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*; 88:441-50.
- Kamso S, Purwastyastuti, Juwita R. 2002. Dislipidemia di kota Padang. *Makara Kesehatan*. Vol 2. No. 2. Desember 2002.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1071–1076.
- Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, Andersen PK. No increased risk of developing depression in diabetes compared to other chronic illness. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(2):113–121.
- Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J*. 1994;70(824):440-3.
- Lakatta EG, Schulman SP, Gerstenblith G, 2004. Cardiovascular Aging in the absence of clinical disease and therapeutic consideration for older patient with clinical cardiovascular disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R (eds). *Hirt's. The heart*. New York, McGraw-Hill. p 2255-84.

- Lee SW, Youm Y, Lee WJ, Choi W, Chu SH, Park YR, *et al.* 2015. Appendicular Skeletal Muscle Mass and Insulin Resistance in an Elderly Korean Population: The Korean Social Life, Health and Aging Project-Health Examination Cohort. *Diabetes Metab J.* 2015 Feb; 39(1): 37–45
- Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck depression inventory. *Psychosom Med* 1997; 59(1):24–31.
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19(2):138–143.
- Lustman PJ, Harper GW. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry* 1987; 28(1):22–27.
- MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral Character of Sunlight Modulates Photosynthesis of Previtamin D₃ and its Photoisomers in Human Skin. *Science.* 1982;216(4549):1001–1003.
- Maestro B, Molero S, Bajo S. Transcriptional activation of the human insulin receptorgene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) *Cell bio-chemfunct.* 2002;20:227–232.
- Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest.* 2001; 108:635–6.
- Mattila C, Knekt P, Mannisto S. Serum 25- hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2569–2570. doi: 10.2337/dc07-0292. [PubMed] [Cross Ref]
- McCann JC, Ames BN 2008 Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitaminDdeficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 22:982–1001
- Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, *et al.* 2008.Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*;3:1144-51;
- Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 2009. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J*

AmSocNephrol 20:2631-9;

Meneilly GS & Tessier D. Diabetes in elderly adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(11):M736-7.

Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alteration in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diab Care.* 2005;28(6):1498-9.

Meneilly GS, Tessier D. 2001. Diabetes in elderly adults. *J Gerontol.* 56A. M5-M13

Meyer K.A., Kushi, L.H., Jacobs, D.R. 2000. Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 Diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 71.921-930

Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. 2010. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2010, 95(7):3225–3233

Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of Vitamin D Deficiency Increases Lower Limb Muscle Strength in Institutionalized Older People Independently of Regular Physical Activity: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Ann. Nutr. Metab.* 2009;54(4):291–300.

Morley HE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:452-6

Muniyappa R, Montagnani M, KonKoh K, and Quon MJ. 2007. Cardiovascular Action of Insulin. *Endocrine Review* 28(5):463-91

Muscaritoli, M., Anker, J., Argile, Z., Aversa, J.M., Bauer, G., Biolo, Y., Boirie, I., Bosaeus, T., Cederholm, P., Costelli, K.C., Fearon, A., Laviano, M., Maggio F., Rossi F.S.M., Schneider, A., Schols, C.C., Sieber. 2010. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical Nutrition* 29. Pp.154–159

Narici, M. & Mafulli, N. Sarcopenia: characteristics, mechanism, and functional significance. *British Med Bulletin.* 2010;95:139-59.

- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000; 404:787–90
- Norman AW. 1998. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-Hydroxyvitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*.;67:1108-
- Norman, A.W. 2008. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*.88(2): p. 491S-499.
- Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. 1999. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell*; 96:507-15;
- Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J, Bouillon R, Vantrappen G, De Moor P. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetol*. 1996;29(1):34-8.
- Ø stergaard J, Hansen TK, Thiel S, Flyvbjerg A. Complement activation and diabetic vascular complications. *Clin Chim Acta*. 2005; 361:10–19.
- Oemardi M, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Need AG, O’loughlin PD, et al. The effect of menopause on bone mineral density and bone-related biochemical variables in Indonesian women. *Clin Endocrinol*. 2007;67(1):93-100.
- Ortlepp JR, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost HG. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diab Med*. 2001;18(10):842-5.
- Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, von Korff A, Hanrath P, Hoffmann R. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diab Med*. 2003;20(6):451-4(4).
- Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5):1083-7.
- Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. 2006. Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: *National Academies Press*.

- Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of Type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo study. *Diabet Med* 2004; 21(11):1185–1191.
- Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:185–197. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00710.
- Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X 2009 Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middleaged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 118:240–243
- PERKENI. 2006. KonsensusPengelolaandanPencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, h 1-12
- PERKENI. 2011. KonsensusPengelolaandanPencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, h 1-8.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa*. 2009;20(2):315–322.
- Phillips SJ, Whisnant JP, O’Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular diseases and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 344–9.
- Pittas AG, Hughes BD, Li T, VanDam RM, Willet WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diab Care*. 2006;29(3):650-6.
- Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison’s principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p.2152-79.
- Purnomo S. 1993. Oksidan, antioksidandanradikalbebas. *Symposium oksidandanantioksidan*, Surabaya
- Rakovac I, Gfrerer RJ, Habacher W, et al. Screening of depression in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47(8):1469–1470.

- Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis G. 2003. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry* 36 (2003) 421–429
- Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:02-107
- Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:02-107.
- Robert J, Lehner M, Frank S, Perisa D, Eckardstein AV, Rohrer L. 2011. Interleukin 6 Stimulates Endothelial Binding and Transport of High-Density Lipoprotein Through Induction of Endothelial Lipase. *American Heart Association*
- Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000;17:295-302.
- Rodriguez BL, Abbot RD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Chen R, Masaki K, et al. The American Diabetes Association and World health Organization Classifications for Diabetes. *Diab Care.* 2002;25:951-5.
- Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, Sharp DS, Guiqing YL, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. *Diab Care.* 1996;19(6):587-90.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. *J. Am. Diet. Assoc.* 2011;111(4):524–527.
- Rubin RR, Ciechanowski P, Egede LE, Lin EH, Lustman PJ. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004; 4(2):119–125.
- Santjaka A. 2011. Teknik sampling. dalam : Sigit H, Abay F (editors). *Statistik untuk penelitian kesehatan*. Yogyakarta :Nuha Medika. Edisi I. Pp: 50-66

- Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25 hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract.* 1995;27(3):181-8.
- Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract.* 1995;27(3):181-8.
- Scragg R, Sowers M & Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diab Care.* 2004;27:2813-8.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diab Care.* 2004;27:2813-8.
- Secchiero P, Zerbinati C, Rimondi E, Corallini F, Milani D, Grill V, et al. TRAIL promotes the survival, migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61:1965–74 .
- Selvin E, Coresh J & Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diab Care.* 2006;29:2415-9.
- Setiati S, Harimurti K, Dewiasty E, Istanti R, Yudho MN, Purwoko Y, et al. Profile of nutrient intake in urban metropolitan and urban non-metropolitan Indonesia elderly population and factors associated with energy intake: multi-centre study. In press. 2013.
- Setiati S, Harimurti K, Dewiasty E, Istanti R. Predictors and scoring system for health-related quality of life in an Indonesian community-dwelling elderly population. *Acta Med Indones.* 2011;43(4):237-42.
- Setiati S, Oemardi M, Sutrisna B, Supartondo. The role of ultraviolet-B from sun exposure on 25(OH)D and parathyroid hormone level in elderly women in Indonesia. *Asian J GerontolGeriatr.* 2007;2:15-22.
- Setiati S, Oemardi M, Sutrisna B, Supartondo. The role of ultraviolet-B from sun exposure on 25(OH)D and parathyroid hormone level in elderly women in Indonesia. *Asian J GerontolGeriatr.* 2007;2:15-22. 28.

- Setiati S, Rizka A. Sarkopeniadan frailty: sindromgeriatribaru. Dalam: Setiati S, Dwimartutie N, Harimurti K, Dewiasty E (editor). Chronic degenerative disease in elderly: update in diagnostic & management. Jakarta; PerhimpunanGerontologiMedik Indonesia; 2011:69-75.
- Setiati S, Seto E, Sumantri S. A pilot study of sarcopenia in elderly outpatient CiptoMangunkusumo Hospital Jakarta. In press. 2013.
- Shao, H., Chen LQ,Xu J. 2011. Treatment of dyslipidemia in the elderly. J GeriatrCardiol. 2011 Mar; 8(1): 55–64.
- Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, Cherubini A, Ferrucci L 2009 Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64:69–75
- Soegondo S, Rudianto A, Manaf A, Subekti I, Pranoto A, Arsana PM, dkk. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: Perkeni; 2006.
- Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, *et al.* Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. Am J Cardiol.2008;101(11A):69E–77E
- Song, Y., Manson, J.E., Buring, J.E. A prospective study res meat consumption and type 2 diabetes mellitus in middle-aged and elderly women. Diabetes Care. 2004. 27.2018-21115
- Spedding S.2014. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws *Nutrients*, 6, 1501-1518
- Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. Cardiovasc. Res. 1997; 34:25–33.
- Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the ‘common soil’ hypothesis. Diabetes. 1995; 44:369–74.
- Sullivan DH, Johnson LE. Nutrition and aging. In: Halter JB, Ouslander JG. Tinetti ME. Studenski S, High KP, Astana S (editors). Hazzard’s geriatric medicine and

gerontology. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2009.p.439-57

Sumariyono, Setyohadi S, Anggoro S. Vitamin D status and hyperparathyroidism in postmenopausal osteoporotic patients in Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. *Acta Med Indones*. 2006;40(2):69-73.

Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000; 23(10):1556–1562.

Taylor AVG, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Post Grad Med J*. 1999;74(872):365-6.

The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diab Care*. 2003;26:61-9.

Van Etten RW, de Koning EJP, Verhaar MC, Gaillard CAJM and Rabelink TJ. 2002. Impaired NO-dependent vasodilatation in patient with Type II (non Insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia*, 45 :1004-10

Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1476–85.

Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam 2003 Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766–5772

Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P 2006 Low serum concentrations of 25-hydroxyvitaminD in older persons and the risk of nursing home admission. *AmJ Clin Nutr* 84:616–622; quiz 671– 672

- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor with Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. *Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002; 57(5): M326-M332
- Wakabayashi H, Sakuma K. Comprehensive approach to sarcopenia treatment. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9(2):171–80.
- Warner HR, Sierra F, Thompson LV. 2010. Biology of aging. In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, editors. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. 7th ed. New York: Saunders;
- [WHO Global Info Base Online. Indonesia report: Most recent national survey\(s\) country profile – diabetes. July 2007. Available at http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBasePolicyMaker/reportsreportViewer.aspx?UN_Code=360&rptCode=BCP&dm=2](http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBasePolicyMaker/reportsreportViewer.aspx?UN_Code=360&rptCode=BCP&dm=2). Cited at 6.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, and King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047–1053.
- Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC 2006 Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:1032–1040
- Wright MJ, White A, Glover M, Lewin TJ, Harmon KD. Patients with diabetes and impaired glucose tolerance—is it feasible to screen for depression? *Aust Fam Physician* 2005; 34(7):607–608.
- Yan Chiou Ku, Mu En Liu, Chang Sheng Ku, Shoa L. 2013. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease. *World J Cardiol*. 5(9):pp 337-46.
- Yazdanyar, Newman BA. 2009. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clin Geriatr Med*. 2009 Nov; 25(4): 563–vii.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. 2012. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*; 95:91-100.

Lampiran 1. Formulir Penelitian.

KUISONER PENELITIAN

Tanggal :

I. Identitas Pasien

Nama :

No Rekam Medik :

Jenis Kelamin :

Tempat tanggal lahir :

Suku :

Alamat :

Pendidikan terakhir :

Pekerjaan :

No Telephon/Hp :

REUSE/NO REUSE :

II. Anamnesis

Riwayat Penyakit/ Kebiasaan

Hipertensi :

Diabetes Melitus :

Jantung :

Paru-Paru / TB :

Hepatitis B / C :

Kanker/keganasan :

Gastritis :

Alergi :

Infeksi :

Keganasan/kanker :

Gagal ginjal kronik	:		
Gagal jantung	:		
Subyek mengkonsumsi multivitamin dan mineral:		Ya	Tidak
Lain- Lain	:		
Merokok	:	Ya	Tidak

Obat yang rutin diminum sampai saat ini :

- | | |
|----|-----|
| 1. | 6. |
| 2. | 7. |
| 3. | 8. |
| 4. | 9. |
| 5. | 10. |

III. PEMERIKSAAN FISIK

- Keadaan Umum :

TD : mmHg	Nadi : kali/menit	RR : kali/ menit	Suhu : °C
BB : Kg	TB : cm	BMI : Kg/m2	

IV. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

- Hb :
- SI/TIBC/FERITIN :
- Ht :
- Leukosit :
- Ureum :
- Kreatinin :
- Urinalisa (protein) : - +1 +2 +3
- GDS :

V. Pengukuran Massa Otot dengan menggunakan BIA

- Skeletal**
 - Seluruh Tubuh : %
 - Tangan : %
 - Kaki : %

VI. Tes Kekuatan Gengaman Tangan dengan handgrip

- Kanan :
- Kiri :

VII. Keluhan Selama Minum Obat (Setelah 1 bulan)

- | | | | |
|---|---|----|-------|
| • Perut Perih | : | Ya | Tidak |
| • Mual | : | Ya | Tidak |
| • Muntah | : | Ya | Tidak |
| • Kembung | : | Ya | Tidak |
| • Sering Buang Angin | : | Ya | Tidak |
| • Diare | : | Ya | Tidak |
| • Pusing | : | Ya | Tidak |
| • Nafsu Makan Berkurang | : | Ya | Tidak |
| • Selama minum obat kondisi badan membaik | : | Ya | Tidak |
| • Merasakan kemanfaatan obat yang diminum | : | Ya | Tidak |

Isian ini kami isi dengan kondisi yang sesungguhnya

Surakarta, 2018

Hormat kami

Lampiran 2. Penjelasan Penelitian

PENJELASAN MENGENAI PENELITIAN PENGARUH VITAMIN D TERHADAP MASSA OTOT DAN KEKUATAN GENGGAMAN TANGAN PADA GERIATRI DENGAN DM TIPE 2

Bapak/Ibu yang terhormat

Bapak/Ibu diminta untuk berpartisipasi pada sebuah penelitian yang menggunakan obat Vitamin D 1200 mg dengan dosis terbagi 3x400 mg setelah makan. Obat ini berkasiat sebagai anti peradangan yang bermanfaat untuk pasien Pasien Geriatri dengan DM Tipe 2. Pada pasien geriatri dengan DM Tipe 2, peradangan dapat terjadi dan menimbulkan komplikasi jantung dan pembuluh darah.

Pada penelitian ini Bapak/Ibu juga akan menjalani pemeriksaan massa otot dengan menggunakan BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) dan tes kekuatan genggaman tangan dengan menggunakan *handgrip*. Pemeriksaan ini diharapkan dapat memberikan informasi peningkatan massa otot dan peningkatankekuatan genggaman tangan Penelitian ini akan dilakukan terhadap pasien Geriatri dengan DM Tipe 2.

Dalam penelitian ini, Bapak/Ibu akan dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang pertama yang akan mendapat kapsul Vitamin D 400 mg, yang akan diminum setiap hari tiga kali sesudah makan selama satu bulan. Kelompok kedua akan menjalani terapi DM Tipe 2 seperti biasanya tanpa pemberian Vitamin D. Penentuan kelompok ini akan dilakukan secara acak. Baik Bapak/Ibu maupun dokter tidak mengetahui kelompok Bapak/Ibu. Bapak/Ibu akan dibebaskan dari semua biaya pemeriksaan dan pengobatan yang berhubungan dengan penelitian ini. Selama mengikuti penelitian Bapak/Ibu tetap dapat mengkonsumsi obat lain seperti sebelumnya.

Bila Bapak/Ibu bersedia berpartisipasi, maka Bapak/Ibu akan menjalani beberapa pemeriksaan, yaitu wawancara, pemeriksaan fisik berupa pengukuran tinggi badan, berat badan, pemeriksaan tekanan darah, nadi, pernafasan, suhu, dan pemeriksaan laboratorium darah. Bapak/Ibu akan menjalani pengukuran massa otot dan tes kekuatan genggaman tangan. Pemeriksaan dilakukan sebanyak 2 kali, yaitu pada awal penelitian (hari ke-1), dan pada akhir penelitian yaitu hari ke 30. Pemeriksaan ini sama seperti pemeriksaan yang rutin dilakukan terhadap Bapak/Ibu.

Efek samping Vitamin D 1200 mg jarang dilaporkan. Pada laporan selama lebih dari 2 tahun pada 5 negara Eropa dimana obar ini dipasarkan, efek samping yang kadang ditemukan yaitu mual, muntah, gatal-gatal dan gangguan saluran cerna. Pengobatan jangka panjang telah memperlihatkan bahwa obat Vitamin D 1200 mg ditoleransi dengan sangat baik dan aman bila diberikan secara oral atau parenteral.

Semua data pada penelitian ini akan dirahasiakan. Bapak/Ibu bebas memutuskan apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Bila Bapak/Ibu memutuskan tidak mengikuti penelitian ini, Bapak/Ibu akan menjalani pemeriksaan dan penatalaksanaan rutin seperti biasa.

Bapak/Ibu diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas mengenai penelitian ini. Apabila Bapak/Ibu membutuhkan penjelasan sehubungan dengan penelitian ini, atau bila timbul keluhan setelah mengonsumsi obat, silahkan menghubungi dr. Ova Rachmawati (HP 082226238456) atau Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUNS/RSDM (0271-634634)

Lampiran 3. Formulir Persetujuan

FORMULIR PERSETUJUAN

Semua penjelasan diatas telah disampaikan kepada saya dan semua pernyataan telah dijawab oleh dokter. Saya mengerti bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari dr. Ova Rachmawati

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Surakarta

Mengetahui :

Tanda tangan pasien/subyek

(Nama Jelas)

Tandatangan saksi

(Nama Jelas)

**FORMULIR PEMBERI INFORMASI DAN PENERIMA PERSETUJUAN
DALAM PENELITIAN**

Pelaksana Peneliti		Dr. Ova Rachmawati	
Pemberi informasi			
Penerima informasi			
NO.	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDAI
1.	Judul Penelitian	Pengaruh Pemberian Vitamin D Oral Terhadap Massa Otot dan Tes Kekuatan Genggaman Tangan Pada Pasien Geriatri dengan DM Tipe 2.	
2.	Tujuan Penelitian	Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh suplementasi vitamin D terhadap massa otot dan tes kekuatan genggaman tangan pada pasien DM tipe 2.	
3.	Metodologi Penelitian	Penelitian ini adalah uji klinis dengan randomisasi (<i>Randomized Control Trial/ RCT</i>) acak terkontrol dengan design paralel, untuk meneliti pengaruh Vitamin D terhadap massa otot dan kekuatan genggaman tangan pada geriatri dengan DM Tipe 2	
4.	Risiko Penelitian	Tidak ada risiko yang didapat secara langsung pasien dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik, dan pengukuran massa otot dan tes kekuatan genggaman tangan sebelum dan sesudah mengkonsumsi Vitamin D selama 1 bulan	
5.	Manfaat Penelitian	Pemberian kapsul Vitamin D pada usia lanjut dengan defisiensi vitamin D bermanfaat untuk mencegah sarkopenia, penurunan status fungsional, dan risiko jatuh pada pasien Geriatri dengan DM Tipe 2	
6.	Prosedur Alternatif	a. Pemilihan pasien berdasarkan kriteria penerima dan penolakan b. Pasien yang ikut penelitian akan diminta persetujuan tertulis, baik oleh pasien sendiri maupun keluarga. c. Pasien yang memenuhi syarat penelitian akan dilakukan wawancara pemeriksaan fisik, dan	

		<p>pengambilan darah.</p> <p>d. Semua informasi mengenai riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan laboratorium akan dicatat oleh dokter yang bertugas, yang disupervisi oleh peneliti utama.</p> <p>e. Pasien mendapat kapul Vitamin D 400 mg yang diminum tiga kali sehari pagi, siang dan malam setelah makan selama 1 bulan.</p> <p>f. Pasien tetap dapat melanjutkan aktivitas, pola makan, kebiasaan, olahraga dan penggunaan obat lain sesuai dengan kebiasaan sebelum mengikut penelitian.</p> <p>g. Keluarga diminta bantuan untuk memastikan obat dikonsumsi dengan baik oleh pasien. Pasien diberikan catatan jadwal minum obat yang diminum. Bila ada keluhan dapat menghubungi peneliti selama 24 jam melalui telepon, akan dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium.</p> <p>h. Pada hari ke-30 pasien akan dilakukn pengambilan data ulang yaitu wawancara tentang ada tidaknya efek samping, pemeriksaan fisik, pemeriksaan indeks BIA dan <i>handgrip</i>.</p> <p>i. Setelah itu dilakukan <i>cleaning</i> dan <i>entry</i> data yang akan dilanjutkan dengan analisis data. Hasil analisis disajikan dalam bentuk hasil penelitian.</p>	
7.	Penjagaan Kerahasiaan data	Data yang berhasil dikumpulkan, dicatat, dan diolah ke dalam sistem akan dijaga kerahasiannya. Hasil penelitian ini tidak mencantumkan nama pasien	
8.	Kompensasi bila terjadi efek samping	Bila terjadi efek samping atau reaksi hipersentivitas, maka terapi Vitamin D dihentikan dan pasien diberikan terapi terhadap efek samping yang terjadi lalu pasien dieksklusikan dari penelitian. Untuk meminimalkan terjadinya efek samping maka sebelumnya dilakukan anamnesis mengenai ada tidaknya riwayat alergi.	
9.	Nama dan alamat peneliti	<p>Dr. Ova Rachmawati</p> <p>Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/RSDM</p>	
10.	Jumlah Subyek	30 pasien geriatri dengan DM Tipe 2	
11.	Bahaya potensial	Tidak ada bahaya potensial secara langsung.	

		Sebelum penelitian, dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik dan pengukuran massa tubuh maupun tes kekuatan genggam tangan dilakukan oleh perawat terlatih dan dipastikan tidak membahayakan subjek penelitian.	
12.	Biaya yang timbul	Rp. 40.000.000	
13.	Insentif bagi subyek	-	
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal diatas secara benar dan jujur dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi			Tanda tangan Peneliti
Dengan ini menyakatan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolam kanannya, dan telah memahaminya.			Tanda tangan Peneliti

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
(FORMULIR INFORMED CONSENT)

Setelah membaca dan mendengarkan penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan oleh dr. Ova Rachmawati dengan judul PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP MASSA OTOT dan KEKUATAN GENGAMAN TANGAN pada PASIEN GERIATRI dengan DM Tipe 2

dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik mengenai manfaat, tindakan yang akan dilakukan, manfaat dan kemungkinan ketidaknyaman yang mungkin akan dijumpai, saya :

Nama :
Umur :
Jenis Kelamin :
Alamat :
No. KTP :
Nomor Telp :
Pekerjaan :

Dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian diatas dengan catatan, bila suatu waktu saya merasa dirugikan dalam bentuk apapun berhak membatalkan persetujuan ini.

Apabila selama mengikuti penelitian terjadi efek samping atau komplikasi, maka dapat segera menghubungi peneliti untuk mendapat pertolongan.

surakarta,
.....
.

Mengetahui :

Penanggung Jawab Penelitian
jempol

Tandatangan pasien/subyek

Cap

dr. Ova Rachmawati (Nama Jelas)
082226238456

Tandatangan saksi

(Nama Jelas)

Lampiran 4. Dummy Table

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Terapi DM Tipe 2 Rutin tanpa Vitamin D	Vitamin D
Usia (tahun), median (min- max)		
Jenis Kelamin, jumlah (%) <ul style="list-style-type: none"> Laki-laki Perempuan 		
Pendidikan, jumlah (%) <ul style="list-style-type: none"> < SMU ≥ SMU 		
Lama DM, jumlah (%) <ul style="list-style-type: none"> < 5 tahun ≥ 5 tahun 		
Penyakit Komorbid, jumlah (%) <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Mellitus Hipertensi Penyakit ginjal kronis (CKD) CHF CAD Hepatitis B Hepatitis C 		
Kebiasaan, jumlah (%) <ul style="list-style-type: none"> Merokok 		
IMT, rerata (SB) SGA jumlah (%) Gizi Baik / Normal Gizi Kurang/ Sedang Gizi Buruk		

<p>Obat, jumlah (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin • Metformin • Glimipirid • Acarbose • <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> (ACE Inhibitors) • <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i> (ARB) • <i>Calcium Channel Blockers</i> (CCB) • <i>B- Blockers</i> • Simvastatin (10 mg) • Aspilet 		
--	--	--

Lampiran 5. *Check List Obat*

Nama :
Umur :
RM :
Alamat :
Nomor Random :
Tanggal Obat Mulai :
Nomor telp/hp :

Hari/Tanggal	Pagi	Siang	Sore	Keterangan
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
16.				

17.				
18.				
19.				
20.				
21.				
22.				
23.				
24.				
25.				
26.				
27.				
28.				
29.				
30.				

Tanda tangan
(Nama Jelas.....)